

1969

DIE AKUTEN LEUKOSEN IM KINDESALTER
Häufigkeit und Therapieerfolg in den Jahren 1949 bis 1964
an der Universitätskinderklinik Bonn

Inaugural-Dissertation
zur
Erlangung der Doktorwürde
der
Hohen Medizinischen Fakultät
der
Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität
zu
BONN

vorgelegt von
URSULA LAAS
aus
RHEINE

BONN 1969

DIE AKUTEN LEUKOSEN IM KINDESALTER

Häufigkeit und Therapieerfolg in den Jahren 1949 bis 1964
an der Universitätskinderklinik Bonn

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde

der

Hohen Medizinischen Fakultät

der

Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität

zu

BONN

vorgelegt von

URSULA LAAS

aus

RHEINE

BONN 1969

Angefertigt mit Genehmigung der
Medizinischen Fakultät der
Universität Bonn

Referent : Priv.Do. Dr. med. Fichsel
Coreferent : Professor Dr.med. Hungerland

Tag der mündlichen Prüfung: 3. Juni 1969

Aus der Kinderklinik der Rheinischen
Friedrich-Wilhelms-Universität in Bonn
Direktor: Professor Dr. med. Hungerland

Druck: Rheinische Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn

Die akuten Leukosen im Kindesalter

Häufigkeit und Therapieerfolg
in den Jahren 1949 bis 1964
an der Universitätskinderklinik
Bonn

Inhaltsverzeichnis:

Seite

I. Gesamtzahl der an Leukämie erkrankten Kinder	5
II. Häufigkeitsverteilung in den einzelnen Jahrgängen	5
III. Geographische Verteilung	11
IV. Ätiologie	23
V. Alter beim Einsetzen der ersten Symptome	23
VI. Zeit vom Auftreten der ersten Symptome bis zur Diagnosestellung	33
VII. Jahreszeit, in der die ersten Symptome auftraten	36
VIII. Befunde	40
IX. Überlebenszeit	58
X. Recidive	68
XI. Remissionen	69
XII. Therapie	69
Zusammenfassung	75
Literaturverzeichnis	81
Lebenslauf	83

I. Gesamtzahl der an Leukämie erkrankten Kinder.

In der Zeit von 1949 bis 1964 wurden an der Universitätskinderklinik in Bonn 108 Kinder wegen Leukose behandelt. Davon waren 96 Patienten an einer akuten Leukose erkrankt, 4 an einer chron. myel. Leukämie, 3 an einer akuten myel. Leukämie, 2 an einer akuten Promyelo-cytenleukämie und 2 an einer akuten Monocytenleukämie.

Wir haben uns hauptsächlich mit den Patienten beschäftigt, die an einer akuten Leukose erkrankt waren, weil die anderen in zu geringer Zahl vertreten waren, um für eine statistische Auswertung von Interesse zu sein.

Das Verhältnis zwischen Jungen und Mädchen betrug 53 zu 55, d.h. ungefähr eins zu eins.

II. Häufigkeitsverteilung in den einzelnen Jahrgängen.

Wichtig erschien uns die Veränderungen der Häufigkeit der Leukämie in den einzelnen Jahren festzustellen. Dabei waren wir uns völlig bewußt, daß unsere Beobachtungen nur eine beschränkte Aussagekraft haben könnten. Denn um die wirklichen Verhältnisse darzustellen, müßte man sich auf eine absolut zuverlässige Krankheits- und Todesstatistik beziehen könne, was voraussetzt, daß jede Leukämieerkrankung als solche erkannt und gemeldet wird. Obwohl diese Idealforderung nicht zu erfüllen ist, kann es trotzdem interessant sein, sich ein Bild von den Schwankungen der Häufigkeit der Leukämie an einer Klinik zu machen, weil man voraussetzen kann, daß das Einzugsgebiet gleich bleibt und auch die soziologische Struktur der Bevölkerung sich nur wenig ändert.

Die Häufigkeitsverteilung in den einzelnen Jahrgängen an unserer Klinik ist unterschiedlich. Die Zahlen schwanken zwischen 16 Fällen im Jahre 1961 und keinem Fall im Jahre 1951. Es ist jedoch eine regelmässige Zunahme der Häufigkeit festzustellen. Diese Zunahme erfolgt langsam von Jahr zu Jahr, allerdings mit einer Ausnahme: Von 1955 bis 1956 steigt die Häufigkeit steil an, von einem Fall im Jahre 1955 auf 6 Fälle im Jahre 1956. (s. Abbildung 1) J. O e h m e, W. J a n s e n, und C H. H a g i t t e, haben Beobachtungen über die Leukämiehäufigkeit an den Universitätskinder-

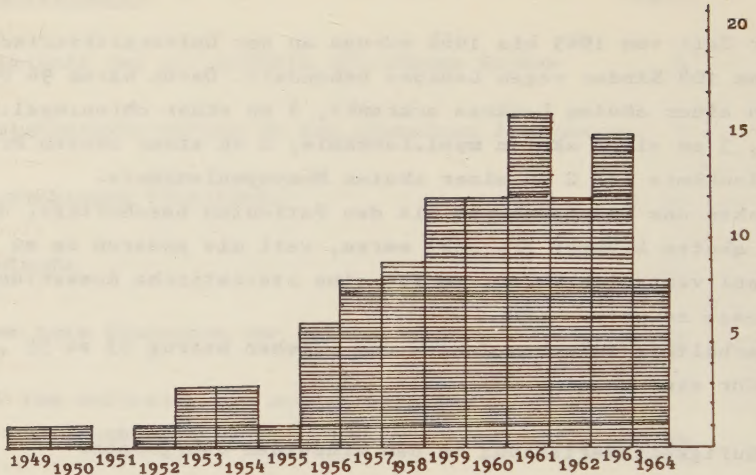


Abb 1

Häufigkeitsverteilung in den einzelnen Jahrgängen

kliniken Leipzig und Marburg mitgeteilt und festgestellt, daß zur gleichen Zeit, auch an der Klinik in Leipzig eine plötzliche Zunahme der Leukämiehäufigkeit von 18 auf 28 Fälle auftrat. Ein ähnlicher Gipfel ist in Leipzig auch im Jahre 1951 zu verzeichnen. Dieser Gipfel fehlt in Marburg und Bonn. In Marburg erfolgt ein plötzlicher Anstieg der Leukämiehäufigkeit im Jahre 1949, welcher an den beiden anderen Kliniken nicht zu verzeichnen ist. Nach 1961 nimmt die Häufigkeit in Bonn langsam wieder ab. Im Jahre 1964 sind noch 8 Fälle zu verzeichnen. Die kleinen Zahlen in den Jahren 1949 bis 1955 lassen sich zum Teil durch einen Vergleich mit den Durchgangszahlen in diesen Jahren erklären. Diese sind nämlich in diesen Jahren nicht so groß wie in den übrigen Jahren, weil die Klinik im Jahre 1949 neu erbaut wurde und deshalb noch nicht so stark belegt war, wie in späteren Jahren. Die Durchgangszahlen in den betreffenden Jahren liegen zwischen 1500 und 2000. Sie steigen dann langsam an auf 2573 im Jahre 1961, aber nicht im gleichen Verhältnis wie die Zahl der Leukämiefälle.

Wenn man die Leukämiefälle in Prozenten der Gesamtzugänge angibt, so fällt eine deutliche Zunahme der Leukämiehäufigkeit bis zum Jahre 1961 auf, besonders stark ist die Zunahme im Jahre 1956. Während die Durchgangszahlen von 2148 nur um rund 100 auf 2235 ansteigen, steigen die Leukämiefälle von 1 auf 6 an, d.h. die Leukämiehäufigkeit nimmt von 0,046 % auf 0,246 % der Gesamtzugänge zu. Auch der weitere Verlauf der Häufigkeitsverteilung der Leukämie läßt sich nicht durch die Zunahme der Durchgangszahlen erklären. Diese steigen nämlich fast regelmässig an bis zur Zahl 2972 im Jahre 1964, während die Leukämiefälle von 16 auf 8 abfallen. Die Leukämiehäufigkeit in Prozenten der Gesamtzugänge nimmt von 0,6 % auf 0,2 % ab.

In der nachfolgenden Tabelle ist die Häufigkeit der Leukämie in den einzelnen Jahren neben den Durchgangszahlen der Universitätskliniken Marburg, Leipzig und Bonn aufgeführt, Außerdem ist die Zunahme der Häufigkeit in Prozenten der Gesamtzugänge für die beiden Kliniken Marburg und Leipzig und für die Klinik in Bonn dargestellt.

Jahr	Marburg		Leipzig		Marburg u. Leipzig		Häufigk. in % Ge- samtzg.	Leuk- ämien	Gesamt zugänge	Häufigk. in % Ge- samtzg.
	Leuk- ämien	Gesamt- zugänge	Leuk- ämien	Gesamt- zugänge	Leuk- ämien	Gesamt- zugänge				
1944	2	1353	3	?	5	?	?			
1945	4	1535	4	?	8	?	?			
1946	2	1597	6	3447	8	5044	0,159			
1947	6	1582	4	4678	10	6260	0,160			
1948	1	1270	9	3406	10	4676	0,214			
1949	7	1212	6	2721	13	3924	0,331			
1950	4	1245	5	3835	9	5089	0,177	1	1499	0,066
1951	5	1483	14	3756	19	5239	0,362	-	2027	-
1952	5	1304	10	4048	15	5352	0,280	1	2129	0,046
1953	5	1497	13	4333	18	5830	0,309	3	2100	0,141
1954	6	1312	13	4577	19	5889	0,313	3	2127	0,138
1955	6	1534	18	5122	24	6656	0,361	1	2148	0,046
1956	5	1428	28	4569	33	5997	0,564	6	2235	0,246
1957								8	2383	0,328
1958								9	2484	0,360
1959								12	2625	0,440
1960								12	2393	0,492
1961								16	2573	0,608
1962								12	2552	0,468
1963								15	2769	0,540
1964								8	2972	0,272

Es besteht kein Zweifel, daß an unserer Klinik die Leukämiehäufigkeit sprunghaft zugenommen hat, wobei die meisten Krankheitsfälle in den Jahren 1959 bis 1963 auftraten. Auffallend ist, daß die Häufigkeit nach 1961 nicht regelmäßig weiter ansteigt, sondern nur bis auf eine bestimmte Höhe und im letzten Jahr offenbar abgefallen ist.

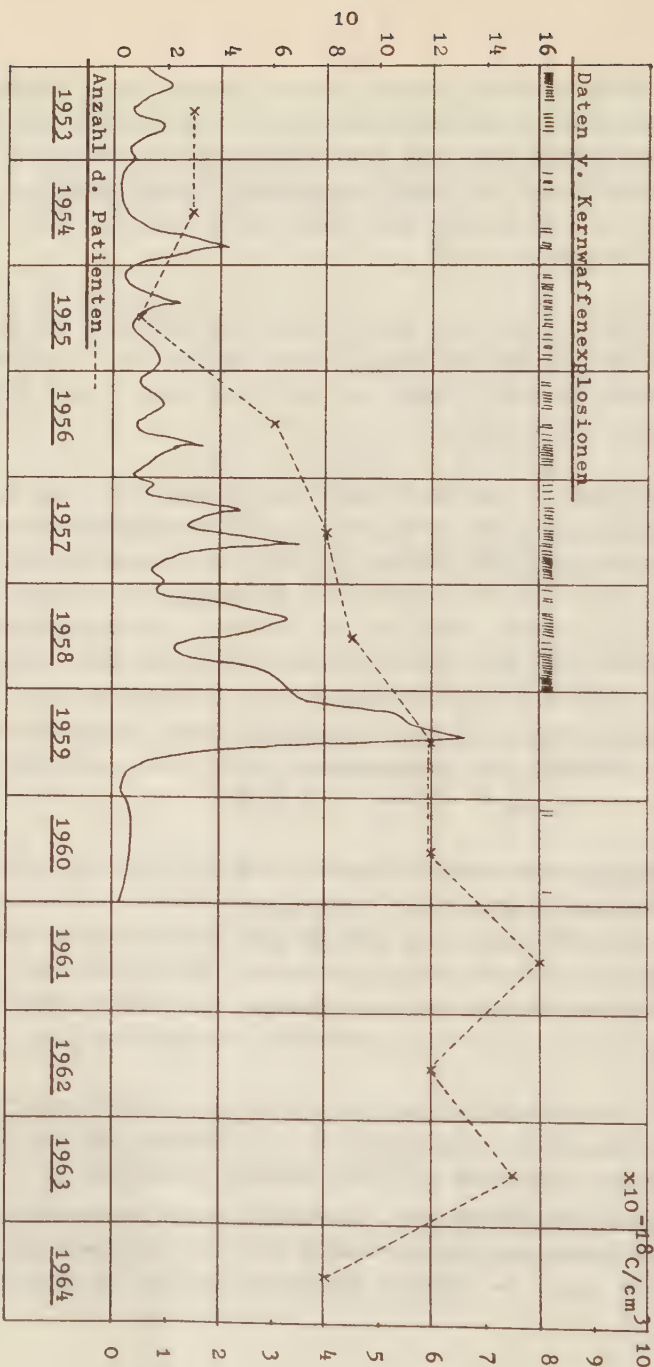
Hier taucht die Frage nach der Ursache des Anstiegs der Leukämiehäufigkeit auf. In der Laienpresse wird öfter ein Zusammenhang mit der Radioaktivität sowohl der Luft als auch in der Nahrung und im Wasser erörtert.

Bei einem Vergleich der Häufigkeit der Leukämie mit der Radioaktivität der Atmosphäre fällt folgendes auf: Im Jahre 1959 steigt die Radioaktivität steil an, diesem Gipfel der Radioaktivität der Atmosphäre entspricht ein Gipfel in der Leukämiehäufigkeit im Jahre 1961. Auch im Jahre 1954 ist ein Anstieg der Radioaktivität der Atmosphäre zu verzeichnen, diesem folgt im Jahre 1956 ein Anstieg der Zahl der Leukämiefälle, d.h. einem Anstieg radioaktiver Spaltprodukte in der Atmosphäre folgt im Abstand von 2 Jahren eine Zunahme der Leukämiehäufigkeit, wie umstehende Abbildung 1 b zeigt.

Aus Abbildung 1 b geht weiter hervor, daß im Jahre 1960 drei Kernwaffenexplosionen registriert wurden, dem würde, wie der Vergleich der Radioaktivitätskurve mit dem Kernwaffenexplosionen zeigt, ein Anstieg der Radioaktivität im Jahre 1961 entsprechen. Diesem Anstieg wiederum entspricht eine Zunahme der Leukämiehäufigkeit im Jahre 1963, die auch tatsächlich zu verzeichnen ist.

Auch in der jahreszeitlichen Verteilung der Leukämiehäufigkeit lassen sich Parallelen zur Kurve der Radioaktivität der Atmosphäre erkennen. Wenn man auch die Meinung vertreten hat, daß die künstliche Radioaktivität der Atmosphäre nicht schädlich für den menschlichen Organismus sein könnte, da die Strahlendosen angeblich zu klein sind, um Schäden hervorzurufen, so sind doch unse-

Konzentrationen langlebiger, künstlicher, radioaktiver Spaltprodukte in d. Atmosph. v. Heidelberg



Monate in denen Gipfel der Radioaktivität i. d. Atmosphäre auftraten

re Beobachtungen über die Häufigkeitsveränderungen bemerkenswert, wenn auch nur ein zufälliger Zusammenhang der Radioaktivität der Atmosphäre mit der Leukämiehäufigkeit bestehen sollte.

III. Geographische Verteilung.

Da die Patienten der Bonner Kinderklinik nicht nur aus Bonn kommen, sondern auch aus der näheren und weiteren Umgebung, ist es interessant festzustellen aus welchen Gegenden die an Leukämie erkrankten Kinder kommen und ob vielleicht Orte ausfindig zu machen sind, in denen besonders viele Kinder an Leukämie erkrankten.

In der geographischen Verteilung der Fälle ist in Bonn und der näheren Umgebung eine deutliche Anhäufung zu erkennen. Das ist aber keine Besonderheit der Leukämiekranken, sondern auch die übrigen Patienten der Bonner Kinderklinik kommen überwiegend aus Bonn und der näheren Umgebung. Die restlichen Leukämiefälle verteilen sich ungefähr gleichmäßig in einem Umkreis um Bonn von rund 120 km. Einige Kinder kommen allerdings auch aus Orten, die außerhalb dieses Umkreises liegen; aus Recklinghausen, Homfeld bei Bremen, Luxemburg, Stadtberesimus in Luxemburg, Antwerpen; ein Junge kam aus Griechenland. Diese geographische Gesamtverteilung geht aus Abbildung 2 hervor, während die Abbildungen 2a-i die geographische Verteilung in den einzelnen Jahren zeigen. Auch hier ist außer in Bonn und der näheren Umgebung keine Anhäufung von Leukämieerkrankungen zu erkennen.

Die Verteilung von Jungen und Mädchen ist ungefähr gleichmäßig. Wenn man vergleicht wieviel an Leukämie erkrankte Kinder aus größeren Städten und wieviele aus ländlichen Gemeinden kommen, fällt auf, daß im Jahre 1959 alle an Leukämie erkrankten Kinder aus ländlichen Gemeinden stammen. Auch im Jahre 1963 kommen relativ viele Kinder aus ländlichen Gemeinden. Eine Erklärung hierfür haben wir nicht. (s. Abbildung 2 K)

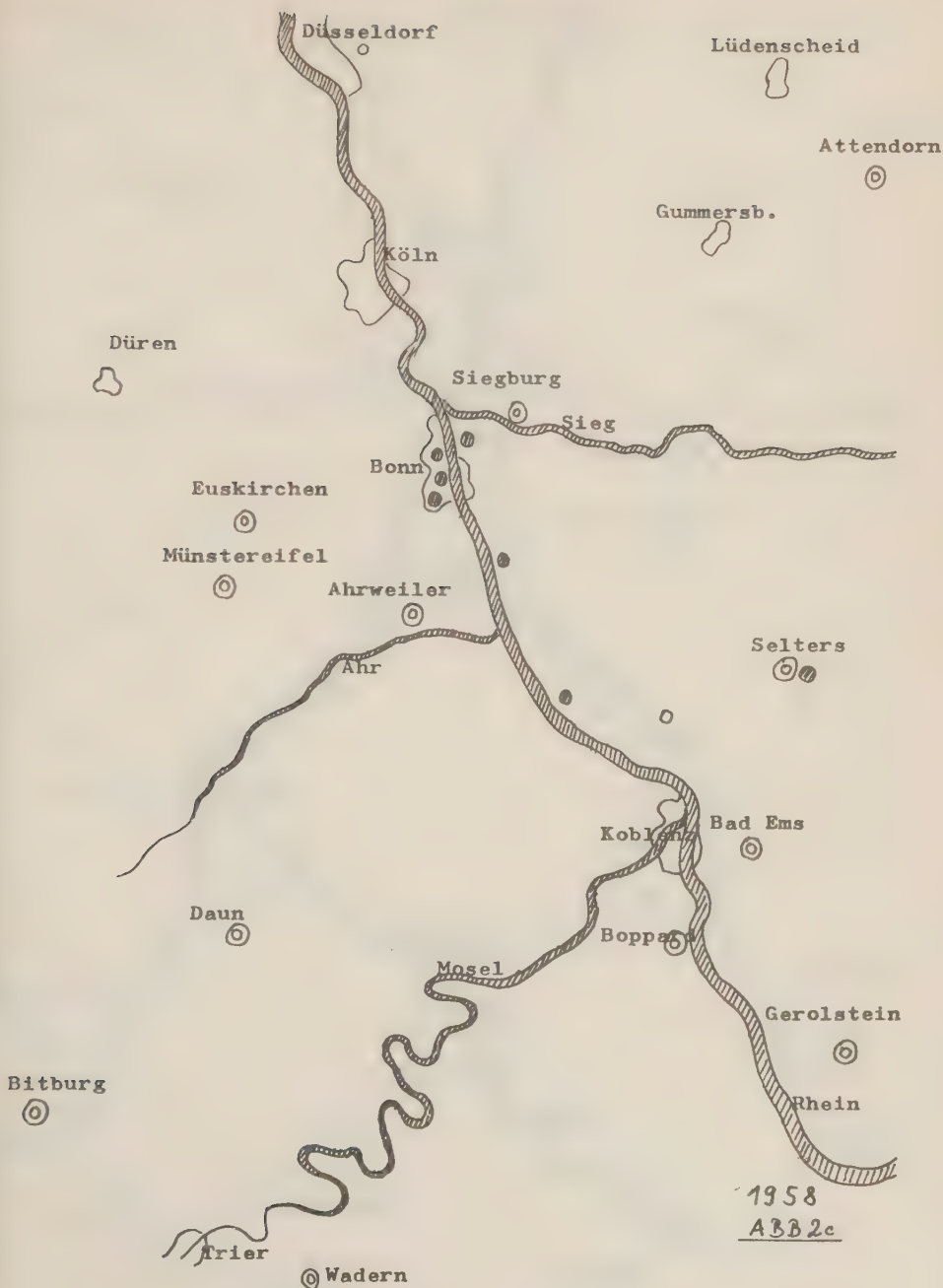




1956

ABB 2a







1959
Abb 2d





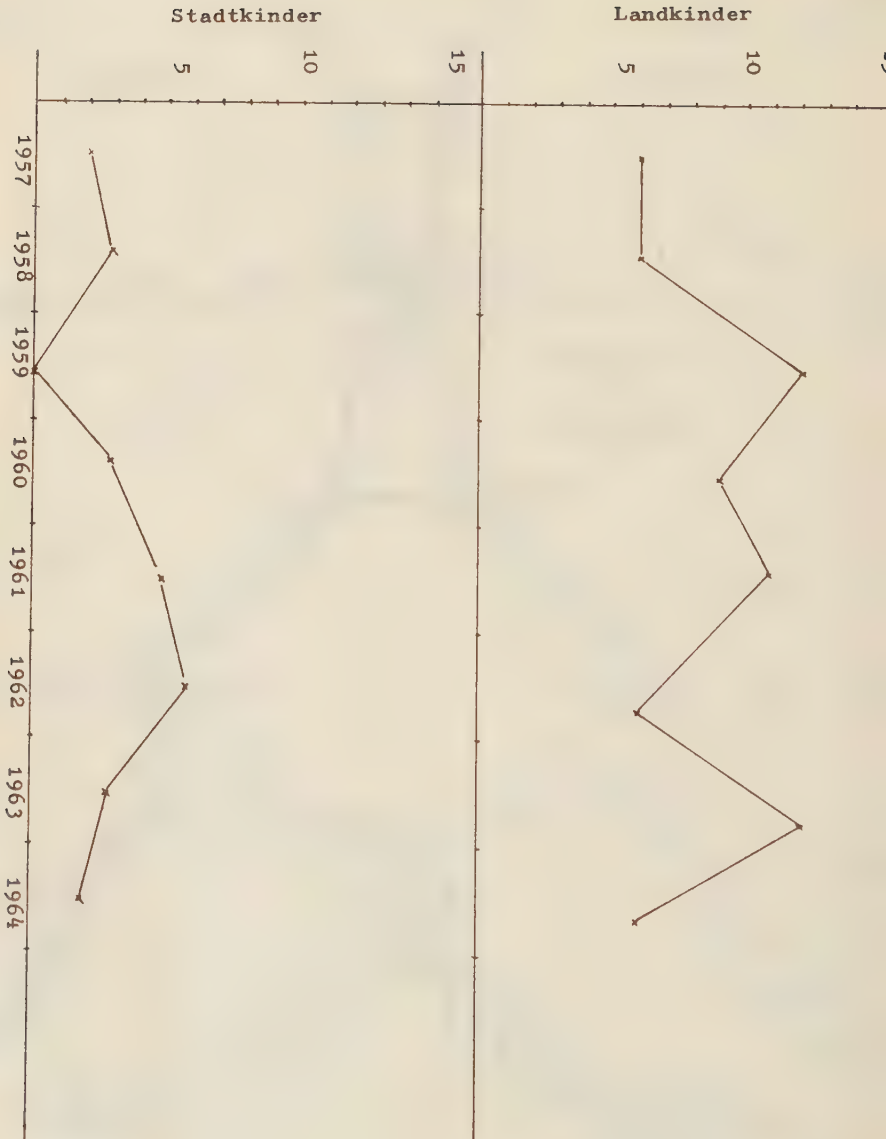






1964

ABB 2i



Da die Eifel und der Westerwald zum Einzugsgebiet der Bonner Kinderklinik gehören, kann man von einem regellosen Auftreten der Leukämie in unserem Einzugsgebiet sprechen.

IV. Ätiologie.

Die Ätiologie der Leukämie konnte bisher noch nicht geklärt werden. In der Literatur werden besonders zwei Theorien erörtert: Die Tumortheorie und die Möglichkeit der Infektion durch bestimmte Viren. Aus experimentellen Untersuchungen ist schon seit vielen Jahren bekannt, daß es möglich ist, bei Tieren durch bestimmte Viren Leukämie hervorzurufen. Es erhebt sich die Frage, ob auch beim Menschen ein Virus für die Entstehung der Leukämie verantwortlich ist. Es gibt bedeutende Autoren, die für die Virustheorie eintreten, z.B. A. Graffi, und J.H. Buchenal. Vor einigen Jahren erkrankten in einem Stadtteil einer großen amerikanischen Stadt mehrere Kinder gleichzeitig an Leukämie, was für die Virustheorie spricht.

Die Auswertung der Leukämiefälle unserer Klinik im angegebenen Zeitraum gibt keinen Hinweis auf die Ätiologie. Da sich eine zeitliche und räumliche Häufung nicht feststellen ließ, erscheint die Annahme einer Virusinfektion als auslösende Ursache nicht sehr wahrscheinlich.

Was die Tumorgenese betrifft, so konnten wir feststellen, daß bei 22 Kindern in der näheren Verwandtschaft, d.h. bei Eltern oder Großeltern, bösartige Tumore aufgetreten waren. Die Verteilung ist folgendermaßen: Die Mutter eines Kindes hatte ein Mamma-Ca., von 4 Kindern waren zwei Großelternteile an einem bösartigen Tumor erkrankt und von 17 Kindern ein Großelternteil.

V. Alter beim Einsetzen der ersten Symptome.

Im Durchschnitt waren die Kinder, die in der Zeit von 1949 bis 1954 an Leukämie erkrankten, 63 Monate das sind $5 \frac{1}{4}$ Jahre-alt,

als sich die ersten Symptome der Krankheit zeigten. Das Durchschnittsalter ist aber für Jungen und Mädchen und für die einzelnen Jahrgänge verschieden. Mädchen sind im Allgemeinen etwas jünger als Jungen beim Einsetzen der ersten Symptome. Das Durchschnittsalter für Mädchen bei Beginn der Krankheit beträgt 55,7 Monate, das sind ungefähr 4 Jahre und 7 Monate, während es für Jungen 60,1 Monate beträgt, das sind ungefähr 5 Jahre. Im Jahre 1956 erkrankten durchschnittlich ältere Kinder als in den übrigen Jahren. Sie waren im Durchschnitt 7 Jahre und 4 Monate alt, als sie von der Krankheit befallen wurden. Im Jahre 1959 dagegen erkrankten jüngere Kinder als in den anderen Jahren. Sie waren durchschnittlich 3 Jahre und 3 Monate alt. Auffällig ist, daß die Kinder in den Jahren 1959 bis 1964 im Durchschnitt früher erkrankten als in den übrigen Jahren. Das Durchschnittsalter für diese Jahre beträgt 55,6 Monate, das sind ungefähr 4 Jahre und 7 Monate, während es für die übrigen Jahre 80,5 Monate beträgt, das sind ungefähr 6 Jahre und 8 Monate.

Die folgende Tabelle gibt das mittlere Alter der Kinder beim Einsetzen der ersten Symptome in den einzelnen Jahren an.

Alter beim Einsetzen der ersten Symptome (Mittelwert in Monaten)

Die eingeklammerten Werte sind Einzelwerte.

	1949	1950	1951	1952	1953	1954	1955	1956	1957
männl.	1,39				48,7	(132)	(79)	89,6	26
weibl.		(72)		(27)		28,7		(84)	98,2
gesamt						64,3		88,6	70,3

	1958	1959	1960	1961	1962	1963	1964
männl.	82	53	58,8	74,8	27,8	70,0	71
weibl.	52,8	30,3	44,6	64,7	59,8	70,9	52
gesamt	73,6	39,8	51,6	67,5	40,8	70,9	63,3

Ein deutlicher Unterschied besteht auch zwischen dem Durchschnittsalter der Kinder, die aus größeren Städten kommen und dem Durchschnittsalter der Kinder aus ländlichen Gemeinden. Während die Stadtkinder durchschnittlich im Alter von rund 5 Jahren und 9 Monaten von der Krankheit befallen wurden, erkrankten Landkinder im Alter von 4 Jahren und 8 Monaten. Die Kinder aus größeren Städten zeigten also im Durchschnitt ein Jahr später die ersten Symptome der Krankheit als die Landkinder.

	Zahl	Alter beim Einsetzen der 1. Symptome (Mittelwert in Monaten)
Stadtkinder	26	68,942
Landkinder	71	56,65

Wir haben die statistische Signifikanz unserer Werte mit dem t-Test geprüft. Dem Test liegt folgende Formel zugrunde:

$$S^2 = \frac{1}{N_1 + N_2 - 2} \left[\sum_{i=1}^{N_1} (x'_i - x')^2 + \sum_{i=1}^{N_2} (x''_i - x'')^2 \right]$$

$$t = \frac{x' - x''}{\sqrt{\frac{N_1 \cdot N_2}{N_1 + N_2}}}$$

Wobei S^2 das Streuungsquadrat, S die einfache Streuung, x' und x'' die zu prüfenden Mittelwerte der Ausdruck $n = N_1 + N_2 - 2$ die Freiheitsgrade und p die Irrtumswahrscheinlichkeit bedeuten.

Wir erhielten dabei folgende Werte:

1. Unterschiede im Durchschnittsalter für Jungen und Mädchen.

Es ergaben sich folgende Werte:

$$\begin{aligned}
 S^2 &= 1\,693,16 \\
 t_{\text{emp}} &= 4,924 \\
 n &= 95 \\
 (p &= 0,001)
 \end{aligned}$$

Der Tabellenwert für t für n = 95 beträgt 3,39

Unser Wert ist also statistisch signifikant.

2. Unterschiede in den einzelnen Jahrgängen

Für die Jahre 1956 und 1957 ergaben sich folgende Werte:

$$\begin{aligned}
 S^2 &= 3\,861,8 \\
 t_{\text{emp}} &= 0,48 \\
 n &= 12 \\
 (p &= 0,05)
 \end{aligned}$$

Der Tabellenwert für t für n = 12 beträgt 2,18. Der von uns errechnete empirische t-Wert liegt weit darunter. Die Unterschiede im Durchschnittsalter der Kinder aus den Jahren 1956 und 1957 bei Beginn der Erkrankung sind also statistisch nicht signifikant. Das liegt wahrscheinlich an der kleinen Anzahl der Patienten.

Für die Jahre 1957 und 1958 ergaben sich folgende Werte:

$$\begin{aligned}
 S^2 &= 2\,961,5 \\
 t_{\text{emp}} &= 0,13 \\
 n &= 15 \\
 (p &= 0,05)
 \end{aligned}$$

Der Tabellenwert für t für n = 15 beträgt 2,13. Auch hier liegt keine Signifikanz vor, was sich wieder durch die kleine Anzahl der Patienten erklären läßt.

Für die Jahre 1958 und 1959 ergaben sich folgende Werte:

$$\begin{aligned} S^2 &= 916,8 \\ \text{temp} &= 2,51748 \\ n &= 19 \\ (p &= 0,05) \end{aligned}$$

Der Tabellenwert für t für n = 19 beträgt 2,093. Unser Wert ist also gerade noch statistisch signifikant.

Für die Jahre 1959 und 1960 haben wir folgende Werte errechnet:

$$\begin{aligned} S^2 &= 555,8 \\ \text{temp} &= 1,23 \\ n &= 22 \\ (p &= 0,05) \end{aligned}$$

Der Tabellenwert für t für n = 22 beträgt 2,074. Unsere Werte sind also statistisch wiederum nicht signifikant.

Für die Jahre 1960 und 1961 ergaben sich folgende Werte:

$$\begin{aligned} S^2 &= 852,05 \\ \text{temp} &= 5,2745 \\ n &= 26 \\ (p &= 0,001) \end{aligned}$$

Der Tabellenwert für t für n = 26 beträgt 3,70. Unsere Werte sind also statistisch signifikant.

Für die Jahre 1961 und 1962 haben wir folgende Werte berechnet.

$$\begin{aligned} S^2 &= 1066,11 \\ \text{temp} &= 2,142 \\ n &= 26 \\ (p &= 0,05) \end{aligned}$$

Der Tabellenwert für t für n = 26 beträgt 2,056. Unsere Werte sind also gerade noch statistisch signifikant.

Für die Jahre 1962 und 1963 ergaben sich folgende Werte:

$$\begin{aligned} S^2 &= 1\,414,29 \\ \text{temp} &= 5,00 \\ n &= 21 \\ (p &= 0,05) \end{aligned}$$

Der Tabellenwert für t für n = 21 beträgt 2,08. Unsere Werte sind also statistisch signifikant.

Für die Jahre 1963 und 1964 ergaben sich folgende Werte:

$$\begin{aligned} S^2 &= 2\,047,85 \\ \text{temp} &= 39,36 \\ n &= 21 \\ (p &= 0,05) \end{aligned}$$

Der Tabellenwert für t für n = 21 beträgt 2,08. Unsere Werte sind also statistisch signifikant.

Für die Jahre 1959 bis 1964 ergaben sich folgende Werte und für die Jahre 1956 bis 1958:

$$\begin{aligned} S^2 &= 1\,490,73 \\ \text{temp} &= 11,50 \\ n &= 95 \\ (p &= 0,001) \end{aligned}$$

Der Tabellenwert für t für n = 95 beträgt 3,409. Unsere Werte sind also statistisch signifikant.

3. Unterschiede im durchschnittlichen Erkrankungsalter der Stadtkinder und der Landkinder.

Es ergaben sich folgende Werte:

$$\begin{aligned} S^2 &= 1\,593,55 \\ \text{temp} &= 11,89 \\ n &= 95 \\ (p &= 0,001) \end{aligned}$$

Der Tabellenwert für t für $n = 95$ beträgt 3,409. Unsere Werte sind also statistisch signifikant.

Das Alter jedes einzelnen Patienten geht aus der folgenden Tabelle hervor.

1949 11 Jahre 7 Monate
 1950 6 Jahre
 1952 2 Jahre 3 Monate

1953 2 Jahre 6 Monate
 3 Jahre 8 Monate
 6 Jahre

1954 2 Jahre 4 Monate
 2 Jahre 5 Monate
 11 Jahre

1956 2 Jahre 8 Monate
 5 Jahre 11 Monate
 6 Jahre 1 Monat
 7 Jahre 2 Monate
 15 Jahre 6 Monate

1957 1 Jahr 4 Monate
 1 Jahr 7 Monate
 2 Jahre 3 Monate
 3 Jahre
 3 Jahre 9 Monate
 8 Jahre 5 Monate
 11 Jahre 11 Monate
 14 Jahre 8 Monate

1958 2 Jahre
 3 Jahre
 4 Jahre
 5 Jahre
 6 Jahre
 6 Jahre 4 Monate
 7 Jahre 4 Monate
 10 Jahre
 11 Jahre 7 Monate

1959 1 Jahr
 1 Jahr 1 Monat
 1 Jahr 8 Monate
 2 Jahre 2 Monate
 2 Jahre 7 Monate
 3 Jahre
 3 Jahre
 4 Jahre
 4 Jahre 1 Monat
 5 Jahre
 6 Jahre
 7 Jahre 7 Monate

1960 2 Jahre 4 Monate
 2 Jahre 5 Monate
 2 Jahre 10 Monate
 3 Jahre 1 Monat
 3 Jahre 2 Monate
 3 Jahre 5 Monate
 3 Jahre 11 Monate
 4 Jahre 1 Monat
 5 Jahre 2 Monate
 6 Jahre 1 Monat
 7 Jahre 2 Monate
 8 Jahre 6 Monate

1961	2 Jahre	
	2 Jahre	
	3 Jahre	
	4 Jahre	4 Monate
	4 Jahre	5 Monate
	4 Jahre	7 Monate
	5 Jahre	
	5 Jahre	
	5 Jahre	3 Monate
	5 Jahre	9 Monate
	5 Jahre	3 Monate
	7 Jahre	
	7 Jahre	
	8 Jahre	2 Monate
	8 Jahre	4 Monate
	11 Jahre	11 Monate

1962	3 Tage	
	1 Jahr	3 Monate
	2 Jahre	4 Monate
	2 Jahre	2 Monate
	2 Jahre	
	3 Jahre	
	3 Jahre	2 Monate
	4 Jahre	4 Monate
	6 Jahre	
	5 Jahre	
	10 Jahre	

1963	1 Jahr	
	1 Jahr	1 Monat
	2 Jahre	4 Monate
	2 Jahre	6 Monate
	3 Jahre	3 Monate
	3 Jahre	5 Monate
	4 Jahre	7 Monate
	5 Jahre	3 Monate
	5 Jahre	6 Monate
	7 Jahre	
	7 Jahre	3 Monate
	8 Jahre	5 Monate
	8 Jahre	10 Monate
	11 Jahre	2 Monate
	12 Jahre	

1964	1 Jahr	1 Monat
	1 Jahr	5 Monate
	1 Jahr	3 Monate
	3 Jahre	
	4 Jahre	7 Monate
	7 Jahre	
	11 Jahre	1 Monat
	12 Jahre	

In Abbildung 3 ist das Alter der Patienten beim Einsetzen der ersten Symptome in Abhängigkeit von ihrer geographischen Verteilung dargestellt.



VI. Zeit vom Auftreten der ersten Symptome bis zur Diagnosestellung.

Interessant erschien die Frage, wieviel Zeit verging vom Auftreten der ersten erfaßbaren Symptome der Erkrankung bis zur Diagnosestellung, und ob eine frühzeitige Erkennung der Krankheit und damit ein frühes Einsetzen der Therapie sich günstig auf den weiteren Verlauf der Erkrankung auswirken könnte.

Bei unseren Patienten wurde die Diagnose im Durchschnitt 2,3 Monate nach dem Auftreten der ersten faßbaren Symptome gestellt. Für Jungen und Mädchen ist die Zeitspanne ungefähr gleich. Auch in den einzelnen Jahrgängen ist die Diagnose ungefähr immer im gleichen Abstand vom Beginn der Erkrankung gestellt worden. Im Jahre 1956 ist die Zeit, die zwischen dem Auftreten der ersten Symptome und der Diagnosestellung verstreicht, deshalb so lang, weil bei einem Patienten die Diagnose erst 7 Monate nach dem er die ersten Symptome gezeigt hatte, gestellt wurde. Ohne Berücksichtigung dieses Patienten ist die betreffende Zeitspanne 2,9 Monate lang.

Zeit vom Auftreten der ersten Symptome bis zur Diagnosestellung
Die eingeklammerten Werte sind Einzelwerte.

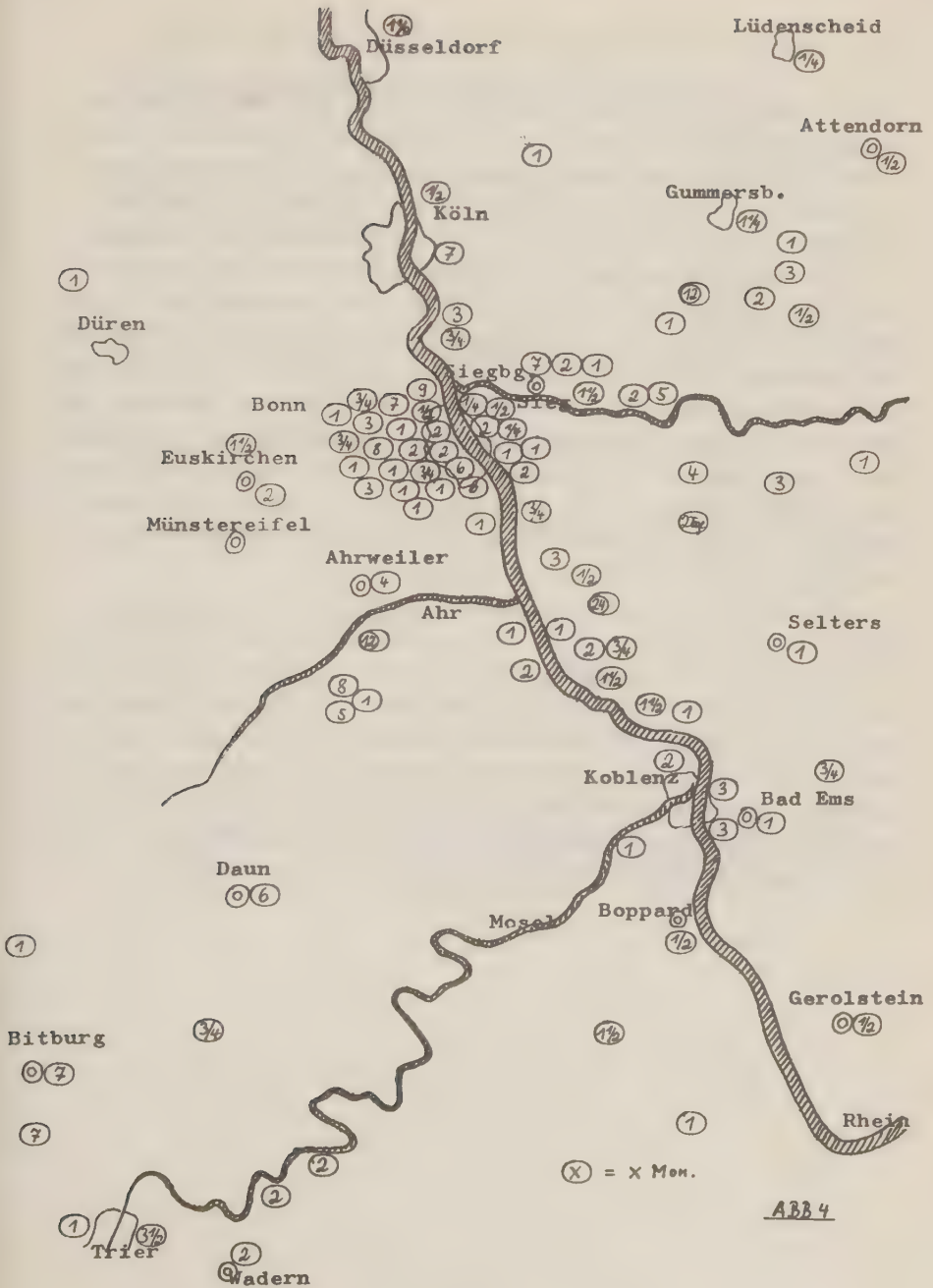
	1949	1950	1951	1952	1953	1954	1955	1956	1957
männl.	(1)				1,25	(0,5)	(0,5)	2,9	1,33
weibl.		(24)		(9)		3,75		(7)	1,35
gesamt						2,56		4,9	1,33

	1958	1959	1960	1961	1962	1963	1964
männl.	1,71	1,55	1,42	1,43	1,0	3,3	1,63
weibl.	0,83	2,67	3,13	1,06	2,11	2,75	2,58
gesamt	1,41	2,19	2,28	1,19	1,70	2,97	2,34

Auf dem Lande vergeht im Durchschnitt eine etwas längere Zeit bis zur Diagnosestellung als in der Stadt. Dafür gibt es mehrere Gründe. Auf dem Lande ist die Ärztedichte geringer als in der Stadt, außerdem ist vielleicht auch die Aufmerksamkeit der Eltern gegenüber körperlichen Beschwerden ihrer Kinder auf dem Lande geringer als in der Stadt. Bei zwei unserer Patienten wurde die Diagnose erst ein Jahr nach dem Auftreten der ersten Symptome gestellt und bei einem Patienten erst zwei Jahre später. Diese drei Kinder kamen aus ländlichen Gemeinden, was ein weiterer Grund für den hohen Mittelwert ist. Ohne Berücksichtigung dieser Patienten vergeht im Durchschnitt auf dem Lande eine Zeit von 2,4 Monaten nach dem Auftreten der ersten faßbaren Symptome bis die Diagnose gestellt wird, während in größeren Städten durchschnittlich eine Zeit von 1,9 Monaten bis zur Diagnosestellung vergeht, sodaß man also sagen kann, daß auf dem Lande die Diagnose fast ebenso schnell gestellt wird wie in der Stadt.

In Abbildung 4 ist die Zeit vom Auftreten der ersten Symptome bis zur Diagnosestellung in Abhängigkeit vom Heimatort der Patienten dargestellt.

	Anzahl	Zeit vom Auftreten der 1.Symptome bis zur Diagnosestellung (Mittelwerte in Monaten)
Stadtkinder	26	1,9
Landkinder	70	3,0
Landkinder ohne Höchstwerte	67	2,4



VII. Jahreszeiten in der die ersten Symptome auftreten.

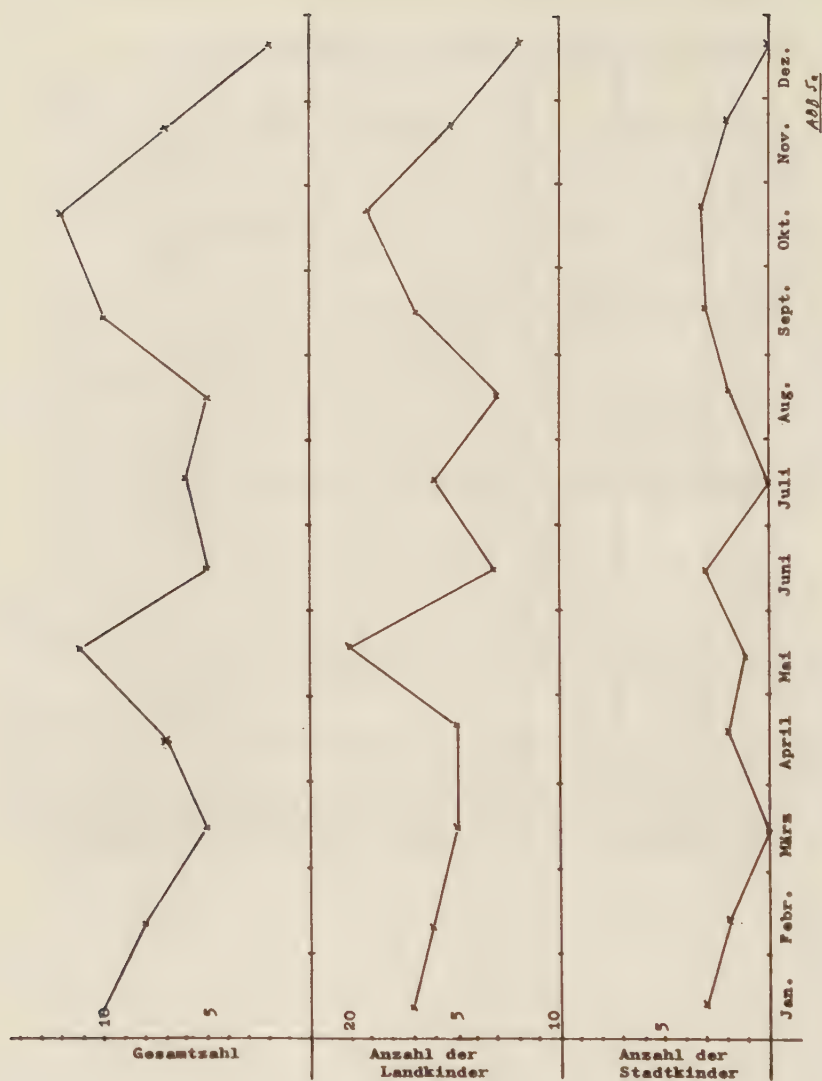
In der jahreszeitlichen Verteilung der Leukämiefälle sind drei deutliche Gipfel zu erkennen. Sie liegen in den Monaten Januar - Februar, Mai und September-Oktober, d.h. in diesen Monaten erkrankten mehr Kinder an Leukämie als in den übrigen Monaten. Unter Erkrankten sollen hier die ersten Anzeichen der Krankheit wie z.B. Appetitlosigkeit oder Leistungsminderung verstanden werden. Besonders die Landkinder erkrankten vorzugsweise in diesen Monaten, aber auch bei Kindern aus den größeren Städten kann man erkennen, daß sie häufiger in diesen Monaten erkrankten als in den übrigen Monaten. Aus Abbildung 5 a geht das deutlich hervor. Auch wenn man die jahreszeitliche Verteilung für jedes einzelne Jahr getrennt betrachtet, treten diese Gipfel in Erscheinung, allerdings nicht so deutlich und in manchem Jahr etwas verschoben. Im Jahre 1957 fehlt der Gipfel im Mai und 1958 fehlt der Gipfel im Januar. (siehe Abbildung 5 b).

Die Kurve der Radioaktivität der Atmosphäre, die in Abbildung 1b dargestellt ist, zeigt, daß die Gipfel der Radioaktivität der Atmosphäre in die gleichen Jahreszeiten fallen. Wir wollen damit nicht sagen, daß unbedingt Zusammenhänge zwischen der Konzentration radioaktiver Spaltprodukte in der Atmosphäre und der Leukämiehäufigkeit bestehen, es ist aber doch auffällig, daß die Gipfel der Leukämiehäufigkeit in dieselben Jahreszeiten fallen, wie die Gipfel der Radioaktivität der Atmosphäre.

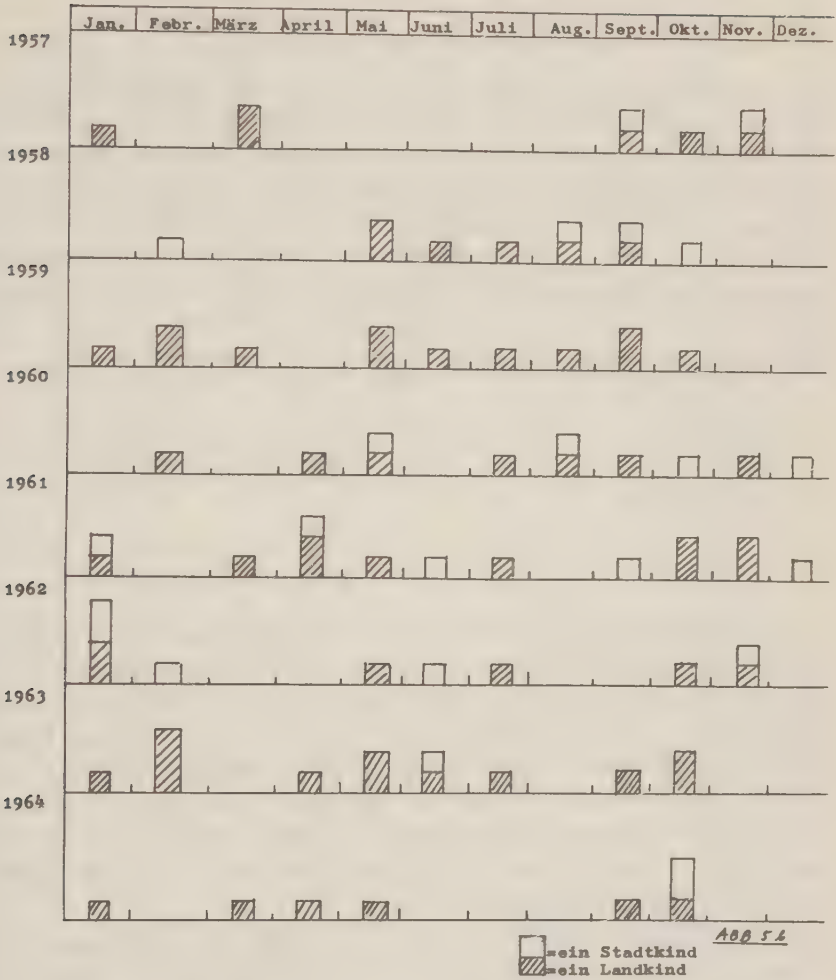
Jahreszeit in der die ersten Symptome auftraten

Jan.Feb.Mär.Apr.Mai.Jun.Jul.Aug.Sep.Okt.Nov.Dez.													
1957									•		•		Bonn Koblenz Trier ländl.Gemeinden
1958	•	•	••					•	•	•	•		Bonn Koblenz Trier ländl.Gemeinden
1959				••	•	•	•	•					Bonn Koblenz Trier ländl.Gemeinden
1960	•	••	•		••	•	•	•	••	•			Bonn Koblenz Trier ländl.Gemeinden
1961	•	•		•	•	•	•	•	•	•	•	•	Bonn Koblenz Trier ländl.Gemeinden
1962	••	•		••	•	•	•		••	••	••	•	Bonn Koblenz Trier ländl. Gemeinden
1963	••			•		•			•	•	•		Bonn Koblenz Trier ländl. Gemeinden
1964	••••		•	••	•	•		•	••	••			Bonn Koblenz Trier ländl. Gemeinden
	•		•	•	•				•	•			
	10	8	5	6	11	6	6	5	10	12	7	2	Gesamtzahl d.Pat.
	3	2	0	1	1	3	0	2	3	3	2	0	Stadtkinder
	7	6	5	5	10	3	6	3	7	9	5	2	Landkinder

Abbildung 5



Jahreszeit in der die ersten Symptome auftreten



VIII. Befunde.

1. Blutbildveränderungen

Da die Leukämie in erster Linie eine Bluterkrankung ist, sind die wichtigsten Befunde die Blutbildveränderungen. Sie sollen deshalb an dieser Stelle vor allen anderen Befunden besprochen werden. Es handelt sich dabei um Blutbildbefunde, die bei der Aufnahme erhoben wurden. Berücksichtigt wurden nur die Patienten, die an einer akuten Leukose erkrankt waren, da die anderen Patienten in zu geringer Zahl vertreten waren, um für eine statistische Bewertung von Interesse zu sein. Die Befunde dieser Patienten sind in der folgenden Tabelle dargestellt.

a. Hämoglobin

Die Hämoglobinwerte schwanken zwischen 3g % und 18,6g %. Der größte Teil der Patienten hat aber einen Hämoglobingehalt des Blutes zwischen 5g % und 10g %, d.h. es bestand bei den meisten Patienten bei der Aufnahme eine deutliche Anämie. Hinzu kommen noch die Patienten, deren Hämoglobinwert weniger als 5g % betrug, so daß bei 71 Patienten bei der Aufnahme eine Anämie bestand, während nur 25 Patienten annähernd normale Hämoglobinwerte hatten. In Abbildung 6 und 6a sind die Häufigkeit und der Schweregrad der Anämie zusammengestellt.

2 Patienten hatten Hämoglobinwerte die 16g % überstiegen. Sie betrugen 18,6 g% bei einem 3 Tage alten Säugling, bei dem dieser Wert noch der Norm entspricht, und 18g % bei einem 1 Monat alten Säugling.

Chronische myeloische Leukämie

Name	Hb	Ery	Leukoc.	Lymph.	Seg.	Stab.	Eos.	Myelob.	Prom.	Myeloc.	Path.	Z.	Ret.	Thromb.	Blutg.
L. A.	11	3,25	275000	9	17	18	5			16			30	417000	0 Rh
St. A.	9	3,75	37500	22	47	6	1	12	6	3			45	25000	A
S. M.	5	2,25	340000												A Rh
H. E.	9	3,00	435200	1	30	20	6,5	2	22	7			40	225000	0 Rh
Mittelw. 8 3,06 271925													416	222333	

Akute myeloische Leukämie

Sch. R.	7,5	1,5	18000		3			97	7	20000	0 Rh
N. H.	6	3,0	1000	72	4	14			25	25000	0 Rh
E. H.	2,25	100000	9		1	3	87		120	1500	A Rh

Mittelw. 67 2,25 39666

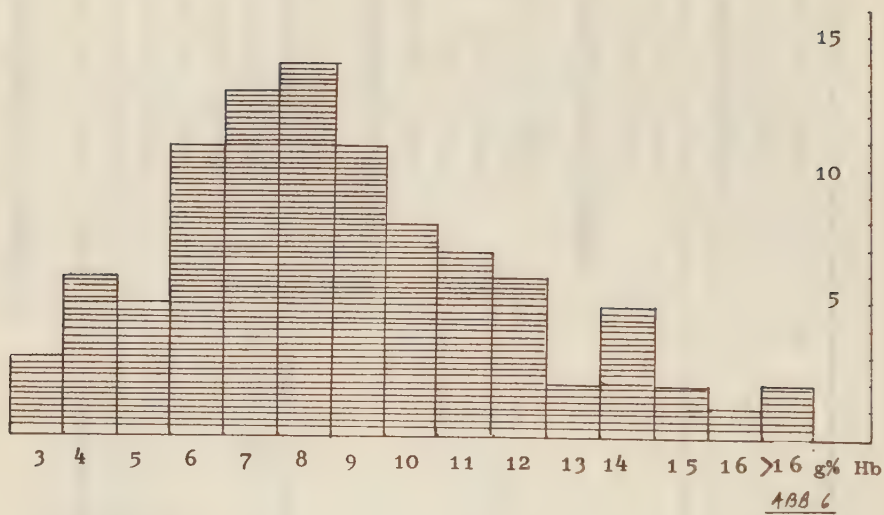
506 15500

Akute Promyeloctenleukämie

R. H.	7	2,25	26250						5	25000	A Rh
K. L.	6	2,25	30000	6	1	1	92				A Rh

Akute Monocytenleukämie

G. P.	6	1,50	10000	45	33			17	10	82500	0 Rh
St. R.	10	2,25	23000	32	2		1			12500	0 Rh



Hb in g%	> 5	5 - 10	< 10
Anzahl der Patienten	9	62	25

Abbildung 6 a

b. Erythrocyten

Bei den Erythrocytenwerten liegen ähnliche Verhältnisse wie bei den Hämoglobinwerten vor. Sie liegen zwischen 1 Million Erythrocyten pro cmm und 4,75 Millionen pro cmm. Die Erythrocytenwerte der meisten Patienten liegen zwischen 2 und 3 Mill. Erythrocyten pro mm³. Ungefähr gleichmäßig verteilt sind die Patienten mit Erythrocytenwerten zwischen 1 und 2 Mill. Erythrocyten und zwischen 3 und 4 Mill. Erythrocyten pro cmm. 3 Patienten hatten mehr als 4 Millionen Erythrocyten pro mm³. Die Werte betrugen 4,25 und zweimal 4,75 Mill pro mm³.

c. Retikuloeyten

Die Retikuloeyten sind im Durchschnitt bei unseren Patienten erniedrigt. Sie haben aber eine sehr große Schwankungsbreite. Sie liegen zwischen 0 % und 106 %. 7 Patienten hatten bei der Aufnahme keine Retikuloeyten im Blut, während ein Patient 106 % Retikuloeyten im Blut hatte. Die übrigen Patienten verteilen sich ohne erkennbare Gesetzmäßigkeit auf die dazwischen liegenden Werte: 48 Patienten hatten Werte zwischen 0 % und 10 %, 12 Patienten zwischen 10 % und 20 %, 10 Patienten zwischen 20 % und 50 %; 2 Patienten hatten bei der Aufnahme mehr als 50 % Retikuloeyten im Blut. Die genaue Verteilung geht aus Abbildung 8 hervor.

d. Thrombocyten

Die Thrombocytenwerte liegen zwischen 0 - 350000 Thrombocyten pro cmm Blut. Sie waren im allgemeinen stark erniedrigt. Die meisten Patienten hatten nur 10000 - 30000 Thrombocyten pro cmm im peripheren Blut. Nur 7 Patienten hatten Thrombocytenwerte die über 200000 lagen. Bei fast allen Patienten lag also eine erhebliche Thrombopenie vor. Allerdings muß man berücksichtigen, daß die Methode der Thrombocytenzählung mit Fehlerquellen belastet ist.

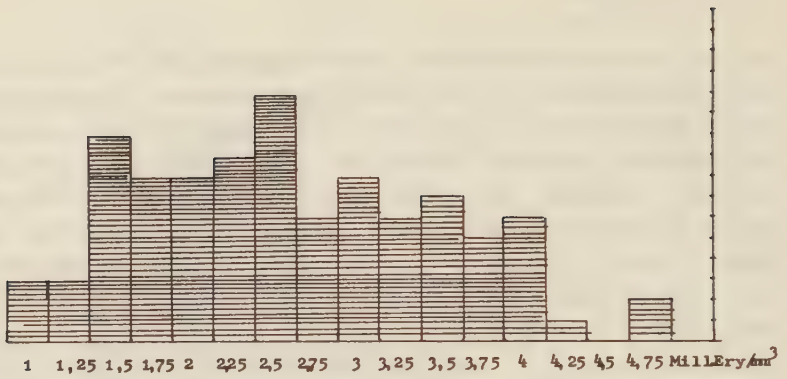
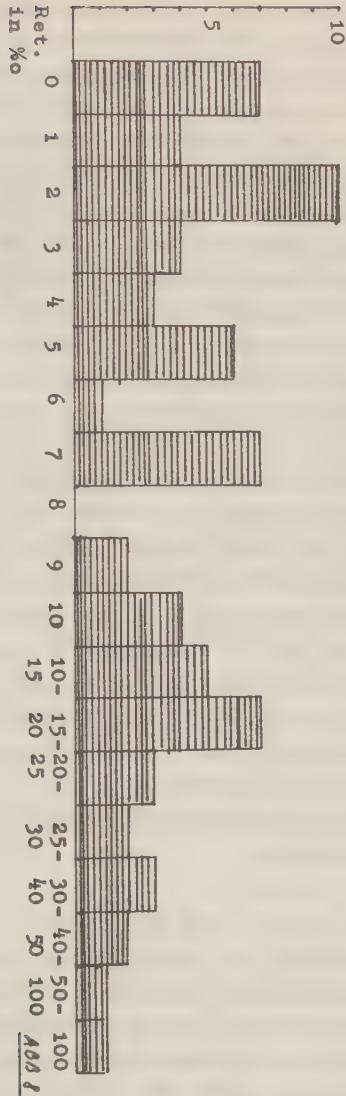


Abb 7

Erythrozyten in Mill./mm ³	1 - 2	2 - 3	3 - 4	4	4
Anzahl der Patienten	24	35	26	6	3
Keine Angaben:	2	Abbildung 7 a			



Retikulozyten in %	0-10	10-20	20-50	50
Anzahl der Patienten	48	12	10	2

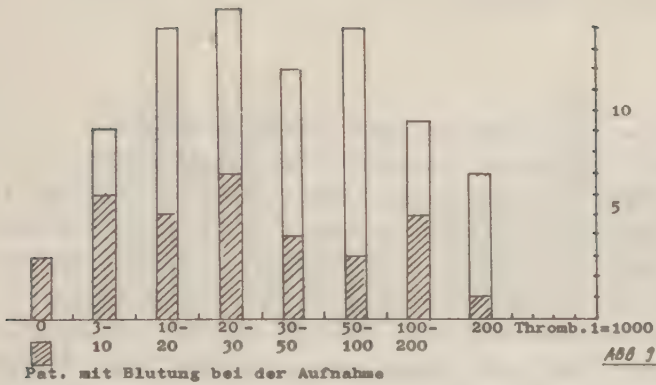
Keine Angaben: 24

Abbildung 8 a

Interessant erschien uns ein Vergleich zwischen den Thrombocytenwerten und der Anzahl der Patienten, die Blutungen bei der Aufnahme hatten. Alle Patienten, die keine Thrombocyten im Blut hatten, zeigten auch erhebliche Blutungen bei der Aufnahme. Aber von den Patienten, die weniger als 5000 Thrombocyten im Blut hatten, wurden nur bei 80 % Blutungen in der Vorgeschichte angegeben. Von den Patienten, die zwischen 5000 und 10000 Thrombocyten pro cmm Blut hatten, hatten 75 % Blutungen bei der Aufnahme. Die Hälfte der Patienten mit Thrombocytenwerten zwischen 10000 und 25000 zeigte Blutungen bei der Aufnahme, während man bei den Patienten, deren Thrombocytenzahlen zwischen 25000 und 50000 lagen, bei 75 % Blutungen bei der Aufnahme fand. Einzelheiten über die Thrombocytenwerte und das Verhältnis zwischen diesen und der Anzahl der Patienten, die Blutungen bei der Aufnahme hatten, zeigt die Abbildung 9 und 9a.

Die Vergleichbarkeit der einzelnen Gruppen ist durch die unterschiedliche Anzahl der Patienten in diesen Gruppen eingeschränkt. Vergleichbar sind jedoch die Patienten mit Thrombocytenwerten zwischen 50000 und 100000 mit den Patienten, die mehr als 100000 Thrombocyten pro cmm im Blut hatten. Es sind nämlich in beiden Fällen 16. Erstaunlich ist hier, daß von letzteren 37,5 % Blutungen hatten, während von den Patienten mit Thrombocytenwerten zwischen 50000 und 100000, die also eine deutliche Thrombopenie hatten, nur 18,7 % Blutungen zeigten. Insgesamt traten bei 35 Patienten Blutungen von verschiedenem Ausmaß und von verschiedener Lokalisation auf. Die Art der Blutungen geht aus Tabelle 23 hervor.

Zusammenfassend kann man sagen, daß es zwar von der Thrombocytenzahl abhängig ist, ob Blutungen auftreten oder nicht, daß aber der Zusammenhang zwischen Thrombopenie und Blutung nicht so deutlich ist, wie man erwarten sollte. Die Thrombopenie ist also nicht allein für das Auftreten von Blutungen verantwortlich. J. O e h m e macht für die Entstehung der Blutungen bei Leukämiekranken außer der Thrombopenie noch eine Verminderung der Kapillarresistenz und der plasmatischen Gerinnungsfaktoren,



Thrombozyten	5 000	5 - 10 000	10-25 000	25-50 000	50-100 000	100000
Anzahl der Patienten	5	8	34	3	16	16
Davon hatten Blutungen bei der Aufnahme	80 %	75 %	55 %	75 %	18,7 %	37,5%
Keine Angaben:	14					Abbildung 9 a

eine Vermehrung der gerinnungshemmenden Faktoren und eine gesteigerte Fibrinolyse verantwortlich.

e. Leukocyten

Die Leukocytenwerte im peripheren Blut schwanken zwischen 750 und $311600/\text{mm}^3$. Auffallend klein ist die Anzahl der Patienten, deren Leukocytenwerte annähernd normal sind, es sind nur 11 Patienten. In Bezug auf die Leukocytenwerte lassen sich die Patienten in zwei ungefähr gleich große Gruppen einteilen. Nämlich in Patienten mit Leukocytenwerten unter 8000, es sind 48, und Patienten mit Leukocytenwerten über 8000, es sind 46. Aus Abbildung 10 geht hervor, daß jede dieser beiden Gruppen einen Gipfel hat, nämlich die erste bei 2000 und 4000 Leukocyten und die zweite bei 30000 Leukocyten. Die Patienten der ersten Gruppe zeigten also einen aleukämischen Krankheitsverlauf, während die Patienten der zweiten Gruppe ein leukämisches Krankheitsbild boten. Beide Gruppen sind, wie bereits gesagt, gleich groß.

2. Blutgruppen

Die Blutgruppenzugehörigkeit der Patienten ist so, wie sie der Blutgruppeverteilung in Europa entspricht, sowohl was das ABO-System betrifft, als auch in Bezug auf das Rhesus-System. Auffallend ist vielleicht, daß kein Patient die Blutgruppe AB hat. Diese Blutgruppe ist allerdings auch selten in Europa; etwa 4 % der Bevölkerung trägt diese Blutgruppe. Die Verteilung zwischen Jungen und Mädchen ist ungefähr gleich. Auch die geographische Verteilung der Blutgruppen zeigt keine Besonderheit. Die Blutgruppenverteilung der Bevölkerung in Europa ist im Durchschnitt wie folgt: 43 % der Bevölkerung trägt die Blutgruppe O, 46 % die Blutgruppe A, 7 % die Blutgruppe B und 4 % die Blutgruppe AB. 80 % der Bevölkerung sind Rh positiv, während 20 % Rh negativ sind. Die akute Leukämie im Kindesalter bevorzugt offenbar nicht Kinder mit bestimmten Blutgruppen. Die Blutgruppenzugehörigkeit

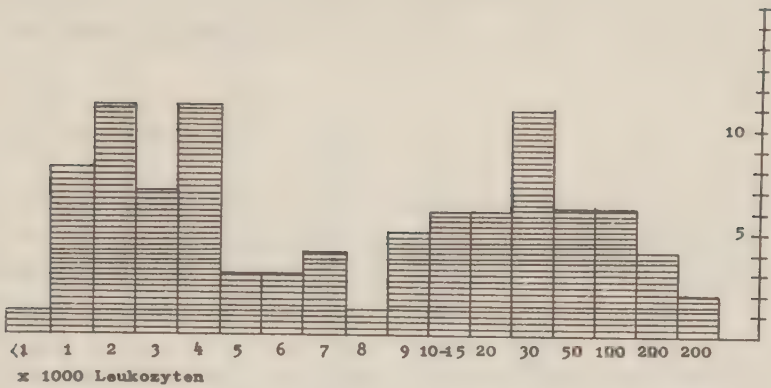
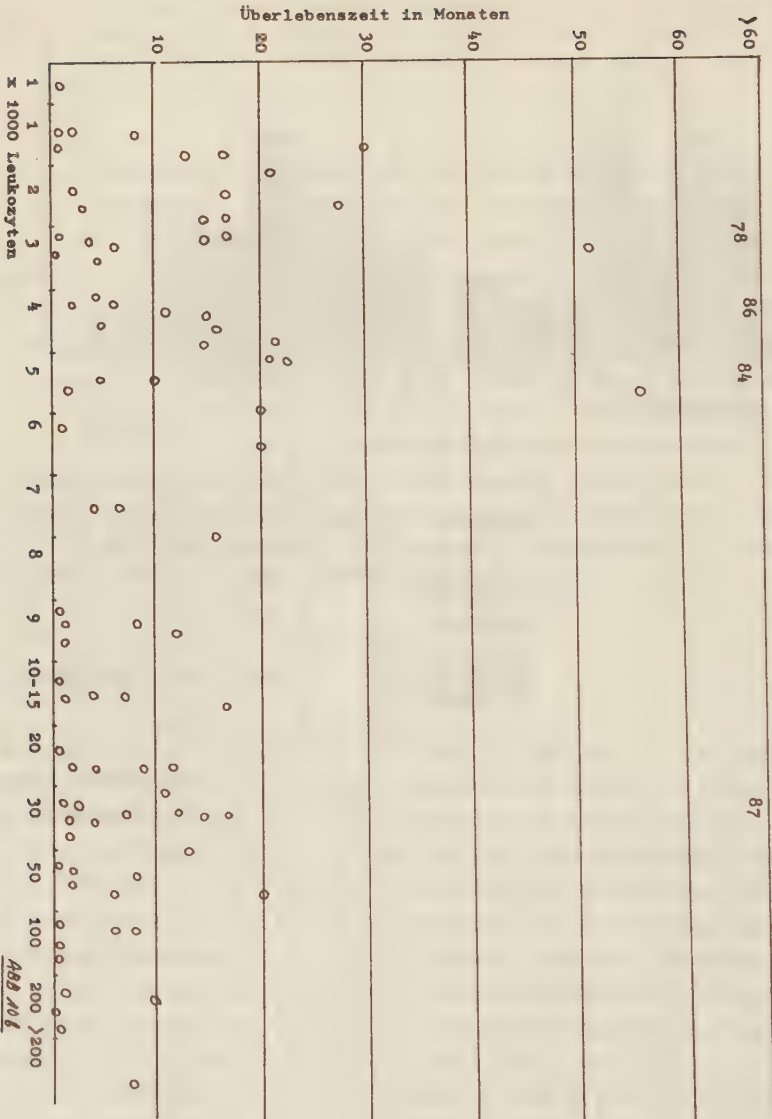


Abb 10

Leukozyten	1000	1000-5000	5000-10 000	10 000-30 000	30 000
Anzahl der Patienten	1	40	15	23	16
Mittelwert der Überlebenszeit in Monaten	1	17,867	16,045	9,892	4,132

Abbildung 10 a
ohne Angaben:1



der Leukämiekranken geht aus Tabelle 11 a und ihre geographische Verteilung aus Abbildung 11 b und 11 c hervor.

3. Milzvergrößerung

Aus Abbildung 12 und 12 a geht hervor, daß 36 Patienten keine Milzschwellung hatten. 34 Patienten hatten eine erhebliche Milzvergrößerung. Die restlichen 26 Patienten hatten eine mäßige Milzschwellung.

Im Vergleich mit den Leukocytenwerten im peripheren Blut kann man feststellen, daß die Milzschwellung in einem deutlichen Verhältnis zur Leukocytenzahl steht. Je stärker die Milzschwellung desto höher ist im allgemeinen die Leukocytenzahl. Von den Patienten, die keine Milzschwellung hatten, hatten 69,4 % Leukocytenwerte unter 10 000; von denen die eine starke Milzschwellung hatten, hatten 33,9 % Leukocytenwerte unter 10 000, das sind weniger als halb so viele, während die Anzahl der Patienten mit starker Milzschwellung der Anzahl der Patienten ohne Milzschwellung entspricht.

Zusammenfassend kann man sagen, daß je stärker die Milzschwellung, ist, desto kleiner die Anzahl der Patienten, deren Leukocytenwerte unter 10 000 liegen. Patienten mit starker Milzschwellung haben im Durchschnitt höhere Leukocytenwerte als Patienten ohne Milzschwellung.

Milz	Ø	+	++
Anzahl			
der Patienten	36	26	34
Davon hatten			
Leukocyten	69,3 %	57,7 %	33,9 %
<10 000			

Abbildung 13 a

Blutgruppen

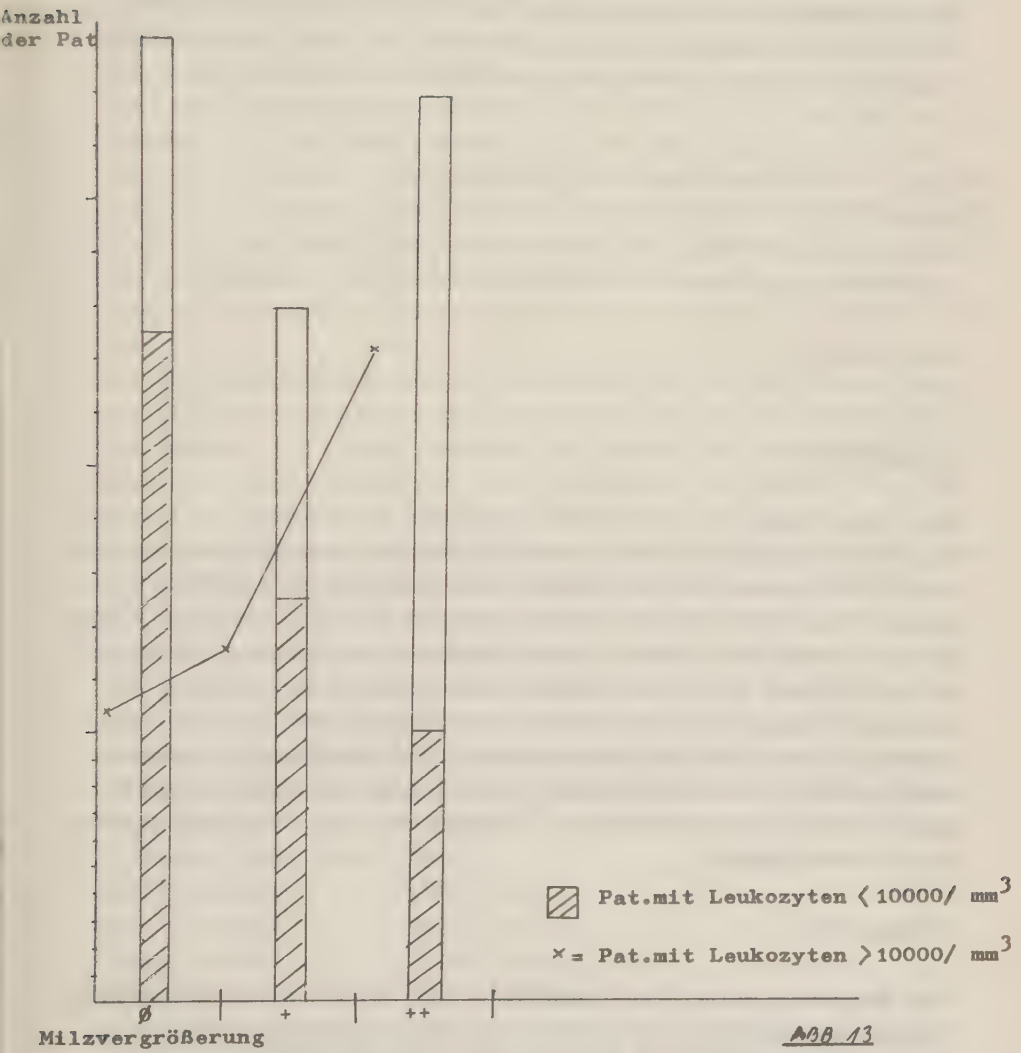
	A/A 1	A 2	B	AB	O	Rh	rh
1949							
1950							
1951							
1952	1					1	
1953	2				1	2	1
1954					3	3	
1955					1	1	
1956		1	1		5	7	
1957	3		1		1	5	
1958	4	1	2		1	6	2
1959	5	2	1		3	11	
1960	5	2			4	10	1
1961	8		2		4	13	1
1962	3	1	2		6	11	1
1963	4				4	5	3
1964	2				3	4	1
gesamt	37	6	9	0	37	78	10
männl.	20	2	4	0	19	42	4
weibl.	17	4	5	0	18	36	6

Keine Angaben : 8

Abbildung 11 a







4. Lebervergrößerung

Die Lebervergrößerung ist in Abbildung 12 zusammengestellt. Mehr als die Hälfte der Patienten hatten eine annähernd normale Lebergröße, während 10 Patienten eine erhebliche Lebervergrößerung zeigten. 34 Patienten hatten eine Leber, die den rechten Rippenbogen um die Breite von 2 - 3 Querfingern überragte.

Leber	Ø - 1 QF	2 - 3 QF	3 QF
Anzahl			
der Patienten	52	34	10

Abbildung 12

5. Lymphknoten

Die Beteiligung der Lymphknoten wechselt von Fall zu Fall. 30 Patienten hatten keine nachweisbaren Lymphknotenschwellungen, während 7 Patienten eine generalisierte Lymphknotenvergrößerung hatten. Die restlichen Patienten zeigten Lymphknotenschwellungen in verschiedenen Regionen und in verschiedenem Ausmaß, befallen waren folgende Regionen: Supraclaviculare, submandibulare und axillare Lymphknoten, Lymphknoten des Halses, der Kieferwinkel, der Ellenbeugen und der Leisten. Die befallenen Knoten wurden durchschnittlich etwa bohngroß, aber auch faustgroße Lymphknoten kamen gelegentlich vor. Die Lymphknotenschwellungen waren nicht schmerzhaft.

6. Symptome

Das Auftreten der ersten Symptome wurde oft im Anschluß an eine Infektionskrankheit beobachtet. Bei zwei Patienten wurden die ersten Symptome von den Eltern mit einer Schutzimpfung in Zusammenhang gebracht.

Anfangssymptome, die am häufigsten auftraten waren Blässe, Appetitlosigkeit, Leistungsminderung und Fieber, mit z.T. septischen Temperaturen. Auch Glieder (20) - und Gelenkschmerzen (19) traten verhältnismäßig häufig auf und standen, wenn sie auftraten, ganz im Vordergrund des Krankheitsbildes. Bei einem anderen auch beträchtlichen Teil der Patienten wurde das Krankheitsbild durch starke Leibschmerzen (21) beherrscht. Häufig war ein Befall der Haut oder Schleimhäute durch Sekundärinfektionen wie Abszesse (2), Furunkel (1) und Ulcerationen (22), zu beobachten, oft trat auch Soor (11) auf. Sehr häufig waren auch Hautblutungen von verschiedenem Ausmaß: Petechien (23), die vereinzelt oder am ganzen Körper diffus auftraten, Suffusionen (18), Hämatome (21) bis zu Handtellergröße. Von den Schleimhautblutungen traten am häufigsten Nasenbluten (28) und Blutungen des Magen- Darmkanals (16) auf.

Auffällige Symptome, die nur vereinzelt auftraten, waren leukämische Infiltrationen der großen Labien (1), schmerzhafter Priapismus (1), Ileus (1), Mikulicz-Syndrom (1), Krampfanfälle (4), Anurie (1) und Hämaturie. Eine Hämaturie trat zweimal im Rahmen einer allgemeinen Blutungsneigung auf, einmal trat sie bei einer rheumatoiden Verlaufsform auf. Der Patient hatte zwar eine Thrombopenie von 65000 Thrombocyten, aber außer der Hämaturie keine nachweisbaren Blutungen. Einmal trat Hämaturie bei einem Kind auf, das einen Mediastinaltumor hatte. Auch hier war außer der Hämaturie keine andere Blutung nachweisbar. Es bestand eine Thrombopenie von 80000 Thrombocyten pro cmm Blut. Bei 11 Kindern traten meningitische Reizerscheinungen auf. Bei 8 von diesen Patienten wurde eine Lumbalpunktion vorgenommen und pathologische Liquorbefunde erhoben. Die Zellzahlen im Liquor dieser Patienten waren wie folgt:

5584/3 Zellen	400/3 Zellen
2000/3 Zellen	395/3 Zellen
1064/3 Zellen	53/3 Zellen
640/3 Zellen	19/3 Zellen

Es handelt sich dabei zum größten Teil um Leukosezellen. Alle übrigen Symptome, die bei Patienten mit einer akuten Leukose auf-

traten und deren Häufigkeit sind in der folgenden Tabelle aufgeführt. Die Patienten, die an einer anderen Leukoseart erkrankt waren, zeigten ungefähr die gleichen Symptome.

IX. Überlebenszeit

Die wichtigste Frage für uns war die Frage nach der Überlebenszeit unserer Patienten und damit die Frage nach dem Erfolg der angewandten Therapie.

Unter Überlebenszeit wurde die Zeit vom Auftreten der ersten Symptome bis zum Todestag, bzw. bei Kindern, die noch leben, bis zum 1. VIII. 65 verstanden.

Von den 108 Patienten, die in der Bonner Universitätskinderklinik in den Jahren 1949 bis 1964 wegen einer Leukose behandelt wurden, lebten am 1. VIII. 1965 noch 7 Kinder. Der Beginn ihrer Erkrankung ist aus Abbildung 15 zu sehen.

Im Durchschnitt haben unsere Patienten noch 12,3 Monate gelebt, nachdem sich die ersten Anzeichen der Krankheit gezeigt hatten, das ist eine mittlere Überlebenszeit von einem Jahr. Ein Kind hat noch 7 Jahre nach Beginn der Erkrankung gelebt. Es starb im Jahre 1962, während drei weitere Patienten mit einer relativ langen Überlebenszeit aus den Jahren 1958 und 1959 am 1. VIII. 1965 noch lebten. Der Minimalwert der Überlebenszeit beträgt einen Tag. Die Spanne zwischen Maximal- und Minimalwert ist also sehr breit. 14 Kinder haben den Beginn ihrer Erkrankung nur um weniger als einen Monat überlebt, ungefähr die gleiche Anzahl von Patienten, nämlich 12 Kinder hatten eine Überlebenszeit, die 20 Monate überschritt. Die übrigen Patienten verteilen sich ungefähr gleichmäßig auf die dazwischen liegenden Überlebenszeiten. (siehe Abbildung 16). In Abbildung 17 ist die Überlebenszeit im Verhältnis zu der Anzahl der Recidive dargestellt. Hier fällt auf, daß alle Patienten mit einer Überlebenszeit unter einem Monat kein Recidiv hatten. Das ist damit zu

<u>Symptome</u>			
Symptom	Anzahl der Pat.	Symptom	Anzahl der Pat.
<u>Allgemeinerscheinungen</u>			
Blässe	63	Fieber	60
Appetitlosigkeit	43	Kachexie	15
Leistungsminde- rung	42	Ödeme	15
<u>Blutungen</u>			
Hämatome	21	Nasenbluten	28
Sufusionen	18	Zahnfleischbluten	4
Petechien	23	Bluterbrechen	14
Brillenhämatom	2	Blutung aus Magen u. Darm	16
Blutung i. d. Conjunctiven	1	Blutung aus dem Mund	3
Blutung i. d. Skleren	1	Schleimhautblutungen	5
Blutung i. d. Augenlider	1	Blutung aus den Ohren	4
Blutung am Augenhintergrund	3		
<u>Hautveränderungen</u>			
Exantheme	5	Gelbe Verfärbung der Haut	19
Palmarerytheme	1		

Symptom	Anzahl der Pat.	Symptom	Anzahl der Pat.
Erkältungserscheinungen			
Husten	15	Tonsillen vergrößert	7
Schnupfen	11	Nekrosen der Tonsillen	2
Ohrschmerzen	5	Rachenrötung	4
		Halsschmerzen	6
		Schluckbeschwerden	3
Bewegungsapparat			
Gliederschmerzen	20	Rückenschmerzen	4
Gelenkschmerzen	19	Parasen	4
Gebeschwerden	13		
Abdomen			
Leibschmerzen	21	Eingefallenes Abdomen	2
Durchfälle	7	Aufgetriebenes Abdomen	7
Obstipation	2		
Ileus	1		

Symptom	Anzahl der Pat.	Symptom	Anzahl der Pat.
Schwellungen			
der Augenlider	3	Hautinfiltrate	3
des Zahnfleisches	3	Mikulicz-Syndrom	1
der Wangen	2	Aufreibung d. Knochens	2
der Parotis	1		
des Hodens	2		
der gr. Labien	1		
des Gesäßes	1		
a.d. Extremitäten	3		
Herz und Kreislauf			
Cyanose	6	Vermehrte Venenzeichnung	
Systolikum	10	des Abdomens	4
Niere			
Anurie	1		
Hämaturie	4		
Harn eiweißhaltig	1		

Symptom	Anzahl der Pat.	Symptom	Anzahl der Pat.
ZNS			
Kopfschmerzen	11	Bewußteinstörung	8
Erbrechen	23	Apathie	7
Nackensteife	3	Schlafllosigkeit	3
Reflexe gesteigert	1	Berührungsempfindlichkeit	2
Reflexe erloschen	1	Krampfanfälle	4
Lasègue	3	Sprachstörungen	3
Brudzinski	1	Strabismus	2
Paresen	4	Path. Liquorbefunde	8
Heiserkeit	1	EEG-Veränderungen	6
		Dehiscens der Schädeln	3

Lunge			
Dyspnoe	10	Giemen und Pfeifen	2
Tachypnoe	4	Rasselgeräusche	2
Mundatmung	1	Dämpfung	2
Blutaspiration	1	Abgeschw. Atemgeräusch	2
Lungeninfiltrate	2		
Pleuraaerguß	5		

Symptom	Anzahl der Pat.	Symptom	Anzahl der Pat.
Augen			
Stauungspupille	2	Augenmuskelparese	2
Anisokorie	1	Abducensparese	2
Ptosis	1	Facialisparese	1
Protrusio bulbi	1		
Pupillen unscharf	1		
Sekundärinfektionen			
Schleimhautulcerationen	22	Varicellen	2
Pyodermien	2	Mumps	1
Abscesse	2	Herpes zoster	1
Furunkel	1	Scor	11
Nekrosen	4	Mundbodenphlegmone	1
Staphyl.-Sepsis	1	Angina	3
Panaritien	6	Gastroenteritis	1
Erysipelartige Entz.	1	Pyelonephritis	1
Entz. Mundwinkelrhagaden	1	Pneumonie	6
Nebenbefunde			
Epikantus	2	Muskelschwund	2
Schräg gestellte Augen	2	Hypotone Muskulatur	6
		Vierfingerfurche	2

Abbildung 23

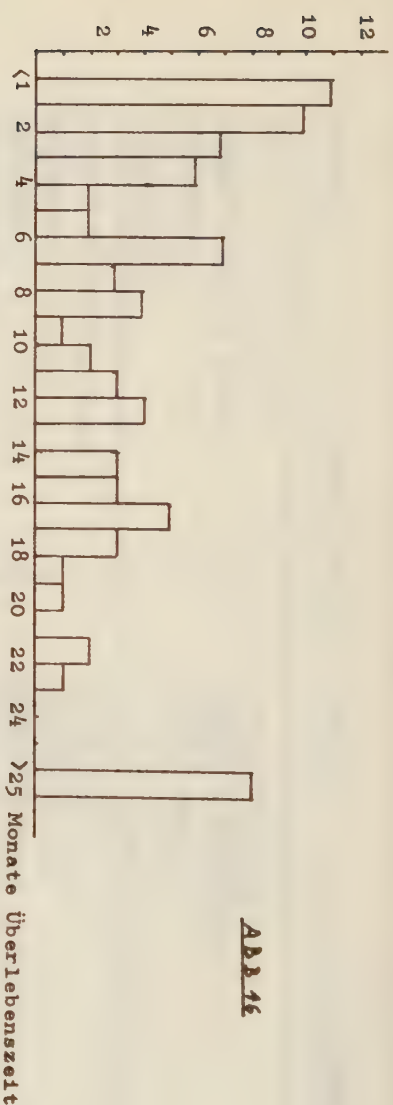


Abb. 16

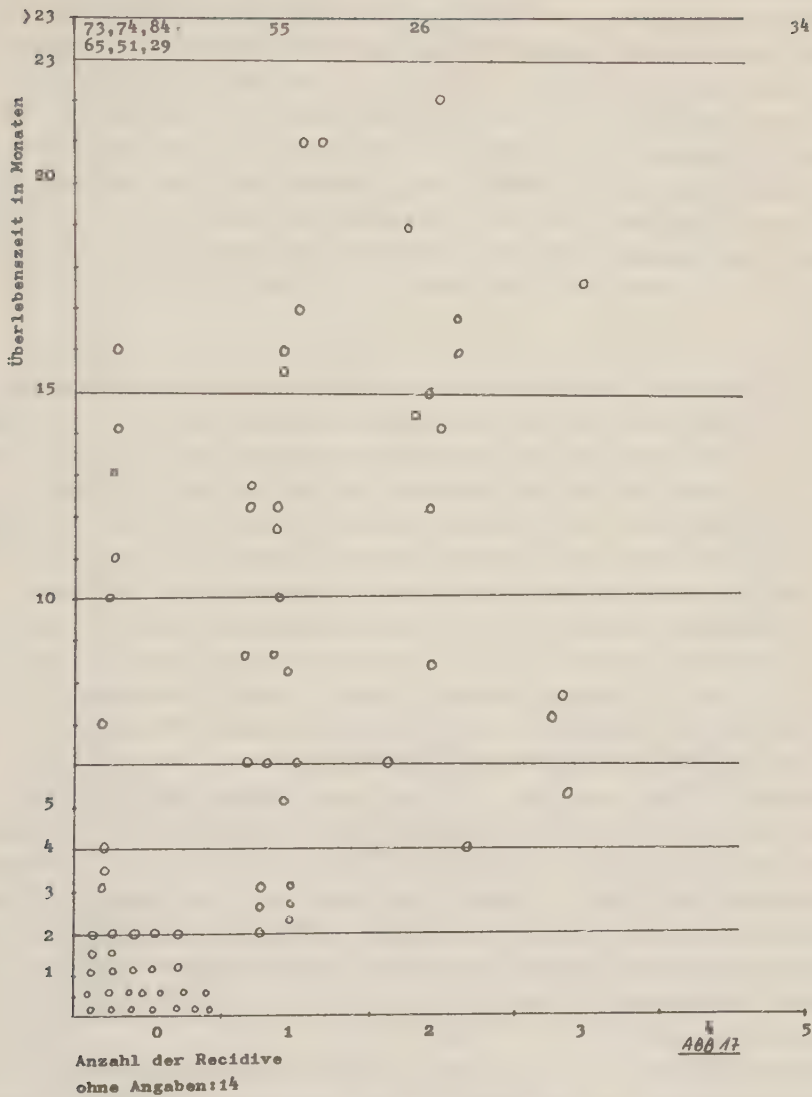
Keine Angaben: 6

Überlebenszeit	Mittelwert	Max.	Min.
	12,234 Monate	84 Mo.	1 Tag

Abb. 16a



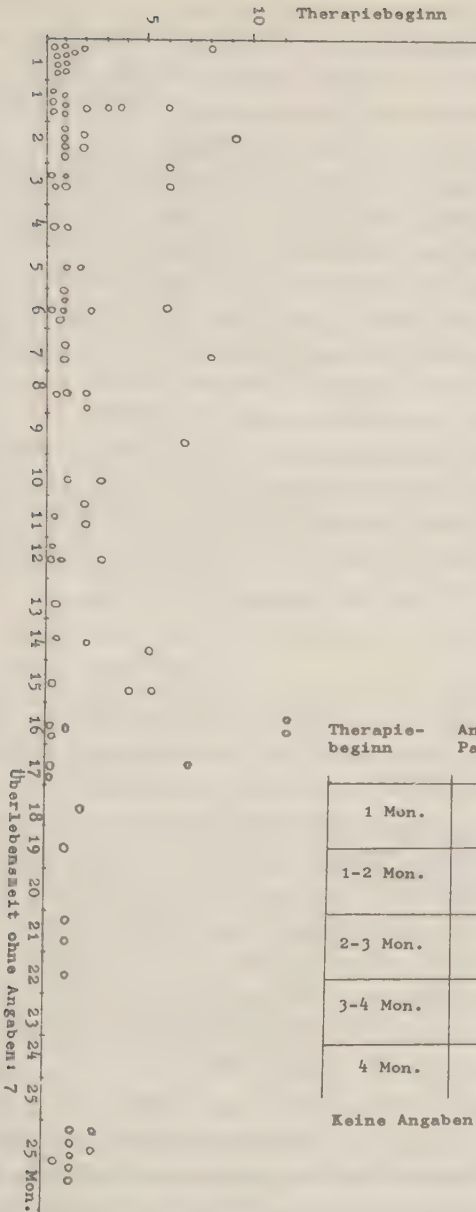
Abb. 15



erklären, daß in einer derartig kurzen Zeit keine Remission erzielt werden konnte und infolgedessen auch kein Recidiv auftrat. Aber auch bei den meisten Patienten, die noch verhältnismäßig lange nach dem Auftreten der ersten Symptome gelebt haben, trat kein Recidiv auf, oder das erste Recidiv führte bei ihnen zum Tode. 6 Patienten, die länger als 20 Monate den Beginn ihrer Krankheit überlebten, hatten kein Recidiv, und drei weitere Kinder mit einer Überlebenszeit von über 20 Monaten hatten ein Recidiv. Ein gesetzmäßiger Zusammenhang zwischen der Überlebenszeit und der Anzahl der Recidive läßt sich nicht feststellen.

Interessant ist die Frage, ob ein frühzeitiger Therapiebeginn einen günstigen Einfluß auf die Lebenserwartung der Patienten hat. In Abbildung 18 und 18 a ist die Überlebenszeit in Abhängigkeit vom Therapiebeginn, d.h. in Abhängigkeit von der Zeit, die vom Auftreten der ersten Symptome bis zur Diagnosestellung vergeht, dargestellt. Merkwürdig ist, daß die Patienten, bei denen die Diagnose weniger als einen Monat nach dem Auftreten der ersten Symptome gestellt wurde, bei denen also die Therapie früh begonnen wurde, nicht wie man meinen sollte, eine längere Überlebenszeit haben als die übrigen Patienten, sondern im Durchschnitt nur 7,5 Monate nach dem Beginn ihrer Erkrankung gelebt haben. Das ist vielleicht dadurch zu erklären, daß zu dieser Gruppe von Kindern die akutesten Fälle gehören, bei denen im allgemeinen die Therapie zu keinem anhaltenden Erfolg geführt hat, die also den Mittelwert der Überlebenszeit senken. Im übrigen ist aber die mittlere Überlebenszeit umso länger, je früher die Diagnose gestellt wurde. Eine Ausnahme bilden außer den eben genannten Patienten auch die Kinder, bei denen die Diagnose 1 bis 2 Monate nach dem Auftreten der ersten Symptome gestellt wurde. Sie haben im Durchschnitt nur noch relativ kurze Zeit gelebt.

Ein erheblicher Störfaktor bei diesem Vergleich ist die ungleiche Anzahl von Patienten in den einzelnen Gruppen. Um diesen Störfaktor auszuschließen, vergleicht man am besten die Patienten, bei denen die Diagnose zwei bis drei Monate nach dem



Therapie-
beginn

Anzahl der
Patienten

Mittelwert
der Ü-Zeit

1 Mon.	26	7,55 Mon.
1-2 Mon.	34	17,641 Mon.
2-3 Mon.	14	20,33 Mon.
3-4 Mon.	5	11,1 Mon.
4 Mon.	14	9,07

Keine Angaben: 3

Abb 11.

Auftreten der ersten Symptome gestellt wurde, mit den Kindern bei denen die Therapie mehr als drei Monate nach dem Beginn der Erkrankung begonnen wurde. In beiden Fällen ist die Anzahl der Kinder 14, während die mittlere Überlebenszeit im ersten Fall 20 Monate und im zweiten Fall 9 Monate beträgt.

Die Überlebenszeit der Patienten ist in Abbildung 10 b mit ihrer Leukocytenzahl in Verbindung gebracht. Hier sind wieder die beiden Gruppen von Patienten mit einerseits aleukämischem und andererseits leukämischem Krankheitsverlauf zu erkennen. Die Patienten, die weniger als 20 Monate nach dem Beginn ihrer Erkrankung gelebt haben, sind in diesen beiden Gruppen ungefähr in gleicher Anzahl vertreten, während von den Kindern, deren Überlebenszeit 20 Monate überschritt, mehr Patienten der ersten Gruppe angehören, d.h. von den Kindern, deren Leukocytenwerte 8000 nicht überschritten, haben 11 Kinder den Beginn ihrer Erkrankung länger als 20 Monate überlebt, während nur einer der übrigen Patienten eine Überlebenszeit von mehr als 20 Monaten hatte.

X. Recidive

Die Angaben über die Anzahl der Recidive und Remissionen sind bei manchen Patienten ungenau, weil sie in der ersten Remission aus der Klinik entlassen wurden und dann ein Recidiv oder mehrere Recidive und Remissionen außerhalb der Klinik erlebt haben, die nicht registriert wurden. Einige Kinder sind auch auf Wunsch der Eltern gegen ärztlichen Rat aus der Klinik entlassen worden, als sich gerade die ersten Anzeichen eines Therapieerfolges zeigten oder gar noch früher. Von dem weiteren Schicksal der Kinder ist uns dann nur noch der Todestag bekannt, was natürlich eine Fehlerquelle ist. Bei 11 Patienten waren die Angaben so unklar, daß sie nicht ausgewertet werden konnten.

Von den übrigen Patienten erlebte ein Kind 5 Recidive. Alle anderen Patienten hatten nicht mehr als 3 Recidive. Kein Recidiv hatten 33 Kinder, 8 Patienten hatten eine vorübergehende Teilremission mit anschließendem Recidiv, 28 Kinder hatten ein Re-

cidiv, 12 Kinder zwei Recidive und 4 Patienten hatten 3 Recidive.

XI. Remissionen

Auf jedes Recidiv eines Kindes, mit Ausnahme des letzten Recidives folgt eine Remission, man kann also sagen, die Anzahl der Remissionen der einzelnen Patienten entspricht der Anzahl ihrer Recidive, d.h. 33 Patienten hatten keine Remission, 8 Patienten hatten eine Teilremission, 28 Kinder erlebten eine Remission, 12 Kinder hatten zwei Remissionen und 4 Patienten hatten drei Remissionen. Ein Patient erlebte 5 Remissionen. (siehe Abbildung 19)

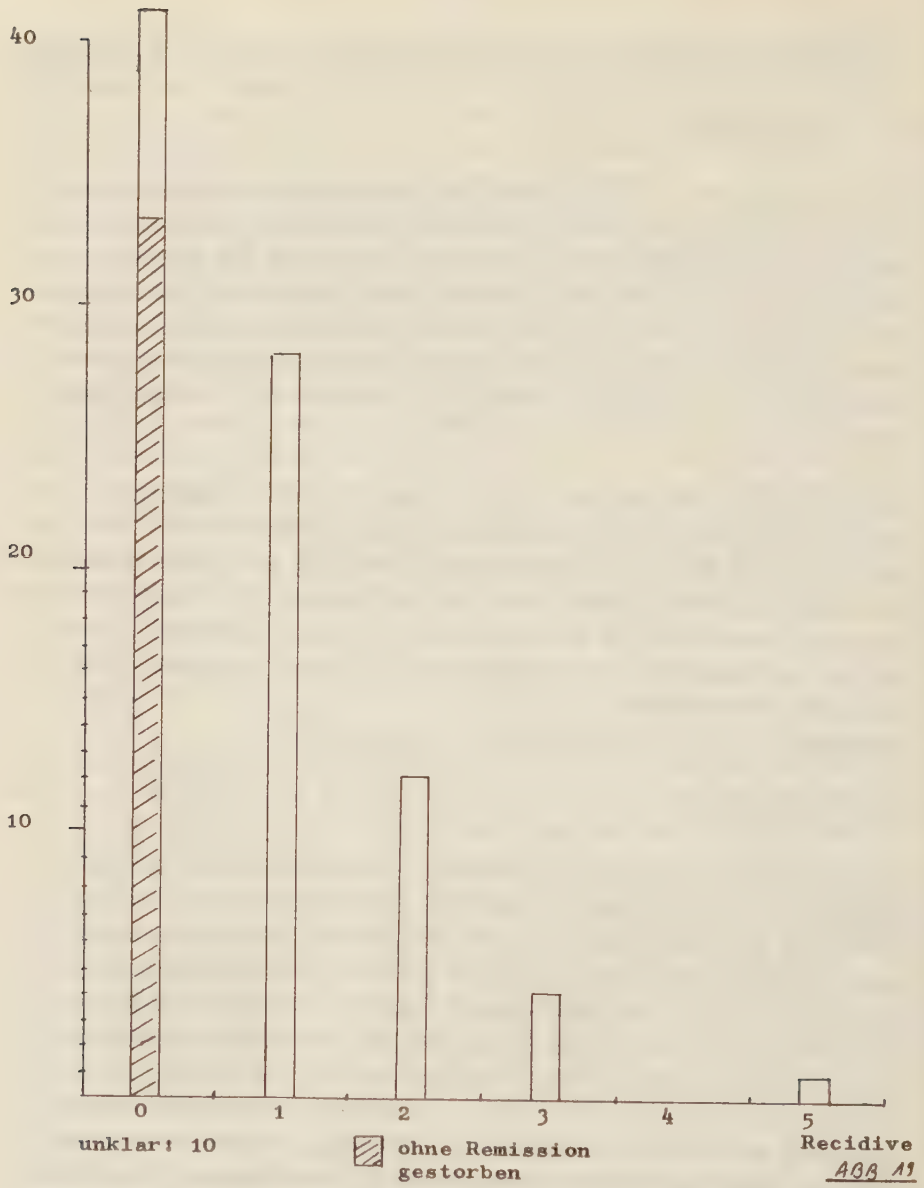
Ein Erfolg der Behandlung ist also bei 53 von 86 Patienten zu verzeichnen, das ist ein Therapieerfolg von 61,6 %.

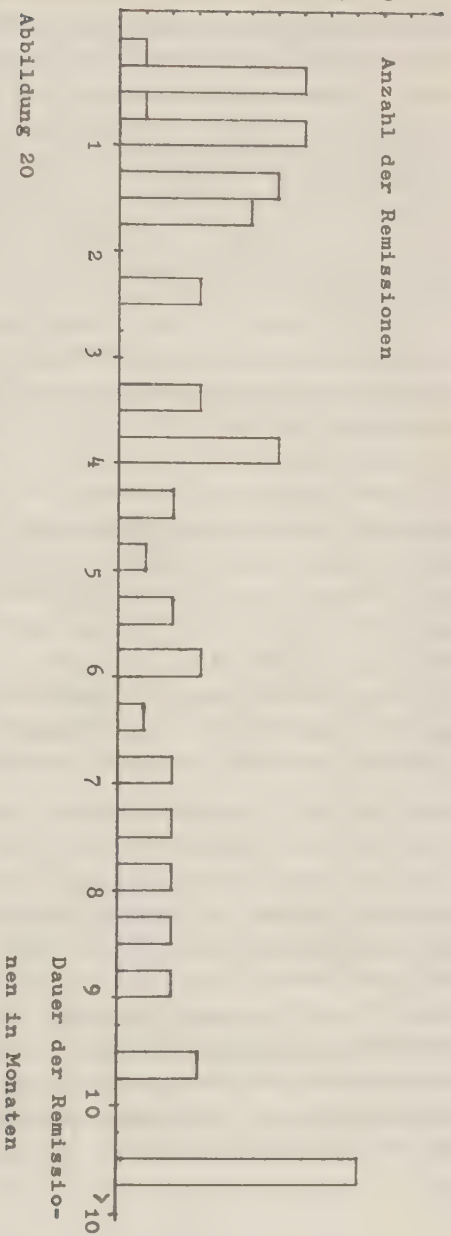
Die Dauer der einzelnen Remissionen geht aus Abbildung 20 hervor. Sie liegt zwischen einer Woche und 20 Monaten. 10 Remissionen dauerten länger als 10 Monate und die übrigen Remissionen verteilen sich ungefähr gleichmäßig auf die Dauer zwischen einer Woche und 10 Monaten.

Insgesamt waren 77 Remissionen zu verzeichnen.

XII. Therapie

Die Behandlung der akuten Leukämie im Kindesalter war bis zur Einführung der Antifolsäuretherapie durch F a b e r eine praktisch hoffnungslose Aufgabe. Wohl waren schon vor dieser Zeit cytotoxische Stoffe gefunden worden, die die Leukämiezellen in Peripherie und Knochenmark vernichteten, gleichzeitig waren aber auch die normalen Blutzellen der cytotoxischen Wirkung ausgesetzt. Eigentliche Remissionen wurden äußerst selten erreicht und G a s s e r gibt an, daß die mittlere Lebenserwartung der Kinder unter dieser Behandlung sogar kürzer war, als unter der vorausgegangenen Transfusionstherapie. Für Kinder, die z.B. mit Urethan behandelt wurden, gibt er eine mittlere Überlebenszeit von 85 Tagen an, während die Kinder, die im





Anzahl der Remissionen	1.d.1.Teilrem. verstorben	0	1	2	3	4	5	unklar
Anzahl der Patienten	8	33	28	12	4	0	1	10

Abbildung 20 a

wesentlichen mit Transfusionen behandelt wurden, im Durchschnitt noch 112 Tage lebten. Nach der Einführung der Behandlung mit Cortico-Steroiden und Folsäureantagonisten stieg die Lebenserwartung weiter an. G a s s e r gibt sie mit 235 Tagen an.

Die Folge der Einführung der Purinantagonisten in die Behandlung der akuten Leukämie im Kindesalter ist ein weiterer erheblicher Anstieg der mittleren Überlebenszeit dieser Kinder. Nach G a s s e r beträgt sie 363 Tage, während unsere Patienten bei dieser Behandlungsweise durchschnittlich noch 395 Tage lebten.

Die Wirksamkeit der Behandlung mit Steroiden, Antifolsäurepräparaten und Purinantagonisten ist allgemein anerkannt, jedoch differieren die Ansichten in der Reihenfolge, in der die einzelnen Präparate anzuwenden sind. Unsere Patienten werden seit 1956 im wesentlichen nach folgendem Vorschlag, den G a s s e r im Jahre 1955 gemacht hat, behandelt:

Zur Auslösung einer Remission verwenden wir Cortison bzw. Prednison in hoher Dosierung. Zur Unterhaltung der Cortisonremission empfiehlt G a s s e r im wesentlichen Aminopterin bzw. Amethoperin zu verwenden, wir haben bei den meisten Patienten 6-Mercaptopurin oder Methothrexate angewandt. Im Recidiv wenden wir gemäß dem Vorschlag Gassers erneut Cortison an und anschließend wieder 6-Mercaptopurin.

Außer den oben genannten Hauptmitteln schlägt Gasser weiter Hilfsmittel bei der Behandlung der akuten Leukämie im Kindesalter vor, so vor allem Bluttransfusionen. Bei der Mercaptopurinbehandlung sind diese wegen der starken Anämietendenz oft nötig. Antibiotica sind angezeigt während der Cortisonbehandlung, im granulopenischen Stadium und bei Infekten. Routinemäßig werden die Vitamine C und B-Komplex gegeben. Von unseren Patienten, die an einer akuten Leukose erkrankt waren, wurden 81 nach dem eben beschriebenen Vorschlag von Gasser behandelt. Sie haben durchschnittlich noch 12,9 Monate gelebt. Neurologische Komplikationen traten bei 21 von Ihnen auf und zwar bei 9 Kindern im Recidiv.

Die restlichen 15 Patienten wurden etwas anders behandelt. Ein Kind bekam weder Purinethol noch Aminopterin oder Amethoptherin, da diese Präparate zur Zeit der Erkrankung dieses Kindes noch nicht bekannt waren, sondern Nebenniere per os, Cholin rectal und Antibiotica. Bei diesem Kind wurde eine Austauschtransfusion durchgeführt. Drei weitere Patienten wurden mit Amethoptherin und Purinethol behandelt. Alle anderen Kinder erhielten kein Purinethol sondern nur Amethoptherin bzw. Aminoptherin. Ein großer Teil von diesen Patienten wurde zusätzlich noch mit Corticosteroiden behandelt. Zwei Patienten bekamen außerdem Thyreoidin und ein Patient Frischzellen. Diese 15 Kinder haben den Beginn ihrer Erkrankung im Durchschnitt 11,6 Monate überlebt. Neurologische Komplikationen traten bei dreien von ihnen auf und zwar im Recidiv.

In der folgenden Tabelle ist die Therapieform dem Mittelwert der Überlebenszeit gegenübergestellt.

Therapie	Anzahl der Patienten	Mittel- wert der Überlebens- zeit	Neurolo- gische im 1. Schub	Komplika- tionen im Recidiv
Cortico-Steroide Intervallbehandl. Purinethol Methotrexate	81	12,9 Mon.	12	9
Andere Therapie	15	11,6 Mon.	Ø	3

Z u e l z e r und F l a t z beschreiben die Behandlungsergebnisse bei der Anwendung von Steroidhormonen, Antifolsäurpräparaten und 6-Mercaptopurin in einer anderen Reihenfolge als G a s s e r sie angibt. Es wurden 93 Patienten, die an einer akuten Leukose erkrankt waren, von 1955 bis 1959 beobachtet und mit 76 Patienten aus den vorausgegangenen 5 Jahren verglichen. Diese 93 Patienten wurden auf folgende Weise behandelt: Anfangs erhielten die Kinder zusammen mit Steroidhormonen 6-Mercaptopurin. In der Remission wurde dieses Medikament weiter verabreicht, während die Cortico-Steroide abgesetzt wurden. Nach drei Monaten wurde 6-Mercaptopurin durch Amethopterin ersetzt. Danach wurden diese beiden Präparate in regelmäßigem Wechsel verabreicht bis zum Eintreten eines Recidivs, welches dann wieder mit Cortico-Steroiden behandelt wurde.

Die mittlere Überlebenszeit dieser Kinder wird mit 13 Monaten angegeben, während unsere Patienten, die nach dem Vorschlag G a s s e r s behandelt wurden, den Beginn ihrer Erkrankung im Durchschnitt um 12,9 Monate überlebten. Auch die maximale Überlebenszeit der von Z u e l z e r und F l a t z beschriebenen Kinder weicht nicht wesentlich von der unserer Patienten ab, in beiden Fällen beträgt die längste Überlebenszeit ungefähr 7 Jahre.

Bei 10 % der von Z u e l z e r und F l a t z beschriebenen Patienten wurde das ZNS von der Krankheit befallen, und zwar 3 bis 20 Monate nach dem Beginn der Behandlung. Die meisten dieser Patienten waren zu dieser Zeit in einer hämatologischen Remission. Von unseren Patienten zeigten 11 % neurologische Symptome. Nicht berücksichtigt wurden dabei Patienten, bei denen schon vor der Diagnosestellung oder zu Beginn der Behandlung neurologische Komplikationen auftraten.

Abschließend kann man also sagen, daß das Ergebnis unserer Behandlung nicht wesentlich von dem Erfolg der von Zuelzer und Flatz beschriebenen Behandlungsweise abweicht.

Zusammenfassung

I. Gesamtzahl der an Leukämie erkrankten Kinder

In der Zeit von 1949 bis 1964 wurden an der Universitätskinderklinik in Bonn 108 Kinder wegen einer Leukose behandelt. Davon waren 96 an einer akuten Leukose erkrankt.

Das Verhältnis zwischen Jungen und Mädchen betrug ungefähr 1:1.

II. Häufigkeitsverteilung in den einzelnen Jahrgängen

Die Zahlen schwanken zwischen 16 Fällen im Jahre 1961 und keinem Fall im Jahre 1951. Es ist jedoch eine regelmässige Zunahme der Häufigkeit bis zum Jahre 1963 festzustellen. Im Jahre 1964 nimmt die Leukämiehäufigkeit ab.

Im Vergleich mit der Konzentration radioaktiver Spaltprodukte in der Atmosphäre haben wir festgestellt, daß einem Anstieg der Radioaktivität der Atmosphäre eine Zunahme der Leukämiehäufigkeit im Abstand von 2 Jahren folgt.

III. Geographische Verteilung

Die Leukämieerkrankungen verteilen sich regellos auf das Einzugsgebiet der Bonner Kinderklinik.

IV. Ätiologie

Die Auswertung der Leukämiefälle unserer Klinik im angegebenen Zeitraum gibt keinen Hinweis auf die Ätiologie. Da sich eine zeitliche und räumliche Häufung nicht feststellen ließ, erscheint die Annahme einer Virusinfektion als auslösende Ursache nicht sehr wahrscheinlich.

V. Alter beim Einsetzen der ersten Symptome

Im Durchschnitt waren die Kinder, die in der Zeit von 1949 bis 1964 an Leukämie erkrankten ungefähr 5 1/4 Jahre alt. Das Durchschnittsalter ist aber für Jungen und Mädchen und für die einzelnen Jahrgänge verschieden: Mädchen sind durchschnittlich bei Beginn der Erkrankung jünger als Knaben. Im Jahre 1956 erkrankten durchschnittlich ältere Kinder als in den übrigen Jahren, in den Jahren 1959/1960 und 1962 erkrankten dagegen jüngere Kinder. Die Kinder aus größeren Städten zeigten durchschnittlich ein Jahr später als die Kinder aus ländlichen Gemeinden die ersten Symptome.

VI. Zeit vom Auftreten der ersten Symptome bis zur Diagnosestellung

Bei unseren Patienten wurde die Diagnose im Durchschnitt 2,3 Monate nach dem Auftreten der ersten faßbaren Symptome gestellt. Wesentliche Unterschiede zwischen den Patienten aus größeren Städten und aus ländlichen Gemeinden traten dabei nicht auf.

VII. Jahreszeit, in der die ersten Symptome auftraten

In der jahreszeitlichen Verteilung der Leukämiefälle sind drei deutliche Gipfel zu erkennen; sie liegen in den Monaten Januar/Februar/Mai und September/ Oktober. Die Gipfel in der Kurve der Radioaktivität der Atmosphäre fallen in die gleichen Monate.

VIII. Befunde

1. Blutbildbefunde bei der Aufnahme

a). Hämoglobin

Die meisten Patienten hatten bei der Aufnahme einen Hämoglobingehalt des Blutes von 5 g% bis 10 g%, d.h. es bestand bei den meisten Patienten eine deutliche Anämie.

b). Erythrocyten

Die Erythrocytenwerte der meisten Patienten lagen zwischen 2 und 3 Millionen Erythrocyten pro mm^3 .

c). Retikulocyten

Die Retikulocytenwerte waren im Durchschnitt bei unseren Patienten erniedrigt. Sie hatten aber eine sehr große Schwankungsbreite von 0 % bis 106 %.

d). Thrombocyten

Die Thrombocytenwerte waren im allgemeinen stark erniedrigt, sie lagen bei den meisten Patienten bei 10 000 bis 30 000 Thrombocyten pro mm^3 Blut.

Alle Patienten, die keine Thrombocyten im Blut hatten, hatten auch eine erhebliche Blutungsneigung. Von den Patienten, die weniger als 5000 Thrombocyten im Blut hatten, gaben 80 % Blutungen in der Vorgeschichte an. Von den Patienten, die zwischen 5000 und 10 000 Thrombocyten pro mm^3 Blut hatten, hatten 75 % Blutungen bei der Aufnahme. Die Hälfte der Patienten mit Thrombocytenwerten zwischen 10 000 und 25 000 hatten Blutungen bei der Aufnahme, während man bei den Patienten, deren Thrombocytenwerte zwischen 25 000 und 50 000 lagen, bei 75 % Blutungen bei der Aufnahme fand.

e). Leukocyten

In Bezug auf die Leukocytenwerte lassen sich die Patienten in zwei annähernd gleich große Gruppen einteilen. Nämlich in Patienten mit Leukocytenwerten unter 8000 (48 Patienten) und Patienten mit Leukocytenwerten über 8000 (46 Patienten). Erstere zeigten einen aleukämischen Krankheitsverlauf, während letztere ein leukämisches Krankheitsbild boten.

2. Blutgruppen

Die Blutgruppenzugehörigkeit der Patienten entsprach etwa der Blutgruppenverteilung in Europa.

3. Milzvergrößerung

36 Patienten hatten keine Milzschwellung, 34 Patienten eine erhebliche Milzschwellung und 26 eine mäßige Milzvergrößerung.

Die Milzvergrößerung steht in einem deutlichen Verhältnis zur Leukocytenzahl: Je stärker die Milzschwellung, desto höher ist im allgemeinen die Leukocytenzahl im peripheren Blut.

4. Lebervergrößerung

Mehr als die Hälfte der Patienten hatte eine annähernd normale Lebergröße, während 10 Patienten eine erhebliche Lebervergrößerung zeigten. 34 Patienten hatten eine Leber, die den rechten Rippenbogen um 2 - 3 QF überragte.

5. Lymphknoten

30 Patienten hatten keine nachweisbaren Lymphknotenschwellungen, während 7 Patienten eine generalisierte Lymphknotenschwellung hatten. Die restlichen Patienten zeigten Lymphknotenvergrößerungen in verschiedenen Regionen und in verschiedenem Ausmaß.

6. Symptome

Anfangssymptome, die am häufigsten auftraten waren Blässe, Appetitlosigkeit und Fieber mit z.T. septischen Zacken. Auch Glieder- und Gelenkschmerzen traten verhältnismäßig häufig auf, ebenso starke Leibschmerzen. Häufig war ein Befall der Haut oder Schleimhäute durch Sekundärinfektionen. Sehr häufig traten auch Hautblutungen auf.

IX. Überlebenszeit

Von den 108 Patienten, die in der Bonner Universitätskinderklinik in den Jahren 1949 bis 1964 wegen einer Leukose behandelt wurden, lebten am 1.8.1965 noch 7 Kinder. Im Durchschnitt haben unsere Patienten noch 12,3 Monate gelebt, nachdem sich die ersten Anzeichen der Krankheit gezeigt hatten, das ist eine mittlere Überlebenszeit von einem Jahr.

Ein gesetzmäßiger Zusammenhang zwischen der Anzahl der Recidive und der Überlebenszeit läßt sich nicht feststellen. Wenn man die Überlebenszeit der Patienten mit dem Therapiebeginn vergleicht, kann man feststellen, daß im allgemeinen die Überlebenszeit um so länger ist, je früher mit der Therapie begonnen wurde.

Im Vergleich der Überlebenszeit mit den Leukocytenwerten konnten wir feststellen, daß von den Kindern, deren Leukocytenwerte 8000 nicht überschritten, 11 den Beginn ihrer Erkrankung länger als 20 Monate überlebten, während nur einer der übrigen Patienten eine Überlebenszeit von mehr als 20 Monaten hatte.

X. Recidive

33 Kinder hatten kein Recidiv, 8 Patienten hatten eine vorübergehende Teilremission mit anschließendem Recidiv. 28 Kinder hatten 1 Recidiv, 12 Kinder zwei und 4 Patienten hatten drei Recidive. Bei 11 Patienten waren die Angaben über den Verlauf so unklar, daß sie nicht verwertet werden konnten.

XI. Remission

Die Anzahl der Remissionen entspricht ungefähr der Anzahl der Recidive, d.h., bis auf 33 Patienten hatten alle Kinder mindestens eine Remission. Ein Erfolg der Behandlung ist also bei 53 von 86 Patienten zu verzeichnen, das bedeutet einen Therapieerfolg von 61,6 %.

Die Dauer der Remissionen liegt zwischen einer Woche und 20 Monaten. Insgesamt waren 77 Remissionen zu verzeichnen.

XII. Therapie

Unsere Patienten wurden seit 1956 im wesentlichen nach einem Vorschlag, den G a s s e r im Jahre 1955 gemacht hat, behandelt. Insgesamt wurden 81 Patienten nach dem oben genannten Vorschlag behandelt. Sie haben durchschnittlich 12,9 Monate gelebt. Neurologische Komplikationen traten bei 21 von Ihnen auf und zwar bei 9 Kindern im Recidiv.

Das Ergebnis unserer Behandlung weicht nicht wesentlich von dem Erfolg der von Z u e l z e r und F l a t z beschriebenen Behandlungsweise ab.

An dieser Stelle möchte ich mich besonders bei Herrn
Professor Dr. med. Hungerland und Herrn Priv.Do.
Dr. med. Fichsel, die mir jederzeit mit Rat und Hilfe
zur Seite standen, herzlich bedanken.

Literaturverzeichnis

J. OEHME, W. JANSEN, CH. HAGITTE

Leukämie im Kindesalter

Thieme-Verlag Leipzig 1958

A. KREBS, H. ISRAEL

Kernstrahlung in der Geophysik

Springer-Verlag 1962

J. H. BURCHENAL

Approaches to the Aetiology and

Treatment of acute Leucæmia

Verlag: The Queen Anne Press LTD

London 1965

A. GRAFFI

Viren als Ursache von Leukämien

Blood 6, 1960

C. GASSER

Behandlung der Leukämie

Helvetia paediat. Acta, 28.4.1955

W. ZUELZER, G. FLATZ

Acute Childhood - Leucæmia

a ten years study

American journal of diseases of children

Band 100, 1960

Lebenslauf

Am 16.2.1941 wurde ich als Tochter des Bauingenieurs Peter Laas und seiner Frau Anni, geborene Mayer in Rheine in Westfalen geboren.

1943 wurden wir nach Mesum bei Rheine evakuiert, wo ich 1948 eingeschult wurde. Ab 1952 besuchte ich die Emslandschule in Rheine. 1954 zogen wir nach Hamburg, wo ich bis 1956 die Caspar-Voght-Schule besuchte. 1956 zogen wir nach Köln. Dort bestand ich 1961 die Reifeprüfung an der Kaiserin-Augusta-Schule.

Im Sommer 1961 begann ich das Medizinstudium an der Universität Bonn, wo ich nach der jeweils vorgeschriebenen Zeit das Physikum und das Vorphysikum bestand. Am 18.2.1967 bestand ich das Staatsexamen mit der Gesamtnote gut.

